



TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN HISTOLÓGICA EN
PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA
EN REMISIÓN ENDOSCÓPICA**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

IRENE GONZÁLEZ PARTIDA

Madrid, Septiembre 2018.

EVALUACIÓN HISTOLÓGICA EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA EN REMISIÓN ENDOSCÓPICA

Tesis doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultada de Medicina

Departamento de Medicina

Doctorando

IRENE GONZÁLEZ PARTIDA

Médico Adjunto Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda

Directora de tesis

M ISABEL VERA MENDOZA

Médico Adjunto Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda

Profesora asociada del departamento de Medicina,

Universidad Autónoma de Madrid

Tutor de tesis

YAGO GONZÁLEZ LAMA

Médico Adjunto Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda

EVALUACIÓN HISTOLÓGICA EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA EN REMISIÓN ENDOSCÓPICA.

Introducción: Este trabajo se propone con el fin de clasificar a los pacientes con Colitis Ulcerosa (CU) en remisión endoscópica según el grado de actividad histológica en sus biopsias ya que existen escasos estudios que puedan determinar el grado según escalas y sobre todo qué impacto puede tener según qué grado de actividad histológica en el curso de la enfermedad de cara a una recidiva endoscópica futura.

Material y métodos: se escogieron pacientes con CU en remisión endoscópica determinado por subíndice endoscópico de Mayo 0, que se sometieron a colonoscopias de cribado de cáncer de colon con toma de biopsias aleatorizadas. Se analizaron estas biopsias determinando el grado de actividad histológica según tres índices histológicos: Índice de Geboes simplificado (IGS), Índice de Nancy (IN) e Índice histopatológico de Robarts (IHR).

Resultados: se analizaron 52 colonoscopias pertenecientes a 32 pacientes. Del total de biopsias pertenecientes a pacientes en remisión endoscópica, se objetivó un 26,9% de biopsias con actividad histológica definida como $IGS \geq 3.1$. Los pacientes con neutrófilos en lámina propia +/- en epitelio o con distorsión arquitectural, presentaron más actividad endoscópica en el seguimiento de forma estadísticamente significativa. Además los pacientes con $IGS \geq 3.1$, $IN \geq 2$, $IHR \geq 5$ en sus biopsias también presentaron más actividad endoscópica posterior ($p 0,04$).

Discusión: dentro de los pacientes que se encuentran en remisión endoscópica existe un subgrupo de pacientes que no han alcanzado la remisión profunda esperada debido a la presencia de actividad histológica en sus biopsias. Los pacientes que presenten neutrófilos en lámina propia +/- en epitelio, distorsión arquitectural, $IGS \geq 3.1$, $IN \geq 2$ o $IHR \geq 5$ deben ser seguidos estrechamente por mayor riesgo de actividad endoscópica futura.

A mi familia, por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin el esfuerzo de mi directora de tesis la doctora Maribel Vera y mi tutor el doctor Yago González Lama. Maribel, gracias por tu comprensión, apoyo y disponibilidad infinita, eres el ejemplo a seguir por todas las mujeres médicos que hoy intentamos hacernos un hueco en el mundo de la medicina. Yago, muchas gracias por tu dedicación y ganas, seguramente tu exigencia haya sido la clave de este trabajo. Muchas gracias por hacerlo todo más fácil con tu sentido del humor.

Gracias infinitas a las patólogas del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Puerta de Hierro; Carmen, Charo, Isabel y Clara, habéis sido pieza fundamental en este trabajo

Al doctor Luis Abreu, muchas gracias por una lista incontable de aspectos, especialmente gracias por el ejemplo que nos dejas como médico pero principalmente como persona, por tu honestidad y por brindarme de nuevo tu confianza. Has sido y serás probablemente el mejor jefe de mi carrera, ojalá todos los médicos del servicio seamos capaces de seguir tus pasos.

Muchas gracias a todos los miembros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Puerta de Hierro por enseñarme esta especialidad de la que cada día disfruto más. Os admiro por vuestra excelencia y me siento muy orgullosa de poder pertenecer a este gran equipo. Gracias especialmente a la Unidad de EII por contagiarme la ilusión por esta subespecialidad a la que espero un día poder dedicarme.

A mis amig@s por hacerme la vida más fácil.

Y por último y más importante, gracias a mis padres, por ser ejemplo de esfuerzo y superación constante. Gracias por el orgullo que junto con Ignacio, me transmitís con cada pequeño logro que consigo. Sin vosotros no hubiera llegado hasta donde estoy y probablemente los méritos conseguidos no tendrían tanto valor.

INDICE

1. Introducción.....	9
1.1 Historia de la colitis ulcerosa.....	10
1.2 Epidemiología.....	13
1.3 Etiopatogenia.....	15
1.3.1 Factores genéticos.....	15
1.3.2 Factores ambientales.....	16
1.3.3 Microbiota intestinal.....	17
1.3.4 Respuesta inmunitaria.....	17
1.4 Clínica.....	19
1.5 Diagnóstico.....	21
1.5.1 Laboratorio.....	21
1.5.1 Endoscopia.....	21
1.5.2 Anatomía Patológica.....	23
1.5.3 Radiología.....	24
1.6 Manifestaciones extraintestinales.....	25
1.7 Tratamiento.....	31
1.7.1 Tratamiento del brote leve-moderado.....	31
1.7.2 Tratamiento del brote grave.....	31
1.7.3 Tratamiento de mantenimiento.....	32
1.8 Curación mucosa.....	33
1.8.1 Remisión endoscópica.....	33
1.8.2 Remisión histológica.....	32
1.9 Índices histológicos.....	35

2	Justificación e hipótesis.....	37
2.1	Objetivos.....	39
2.1.1	Objetivo primario.....	39
2.1.2	Objetivos secundarios.....	39
3.	Material y métodos.....	41
3.1	Diseño del estudio.....	42
3.2	Criterios de selección.....	42
3.3	Variables del estudio.....	43
3.4	Métodos.....	43
4.	Análisis estadístico.....	45
5.	Resultados.....	47
5.1	Análisis descriptivo de las características basales.....	48
5.2	Prevalencia de actividad endoscópica en los pacientes en remisión endoscópica.....	49
5.3	Diferencias entre pacientes con evolución favorable vs actividad endoscópica.....	50
5.3.1	Análisis univariado de las características basales.....	50
5.3.2	Análisis univariado de las características histopatológicas.....	51
5.3.3	Análisis de supervivencia de características histopatológicas.....	53
5.3.4	Análisis multivariado.....	55
5.4	Diferencias entre biopsias con mayor o menor grado histológico.....	56
5.4.1	Análisis univariado y multivariado de características basales.....	56
5.5	Correlación entre índices.....	57
5.6	Evolución histológica.....	57
6.	Discusión.....	59
7.	Conclusiones.....	65
8.	Bibliografía.....	67
9.	Anexo I.....	79
10.	Abreviaturas.....	89

INTRODUCCIÓN

1.1 HISTORIA DE LA COLITIS ULCEROSA

Fue a principios del siglo XIX cuando la teoría de la inflamación intestinal como causa de diarrea empezó a expandirse en numerosas escuelas médicas. Se basaban tanto en investigaciones anatómicas como microscópicas. Sin embargo los brotes de cólera que asolaron Europa en esa época, hicieron que se desviara la atención de dichos estudios. No fue entonces hasta 1859, cuando Sir Samuel Wilks empleó el término de colitis ulcerosa (CU) ¹. Se trataba sin embargo de una mujer de 42 años que murió tras meses de diarrea y fiebre. Al principio diagnosticada de envenenamiento por arsénico ²³ en la autopsia se demostró afectación transmural de colon e íleon terminal, originariamente denominado “colitis ulcerosa simple”, pero un siglo más tarde como Enfermedad de Crohn (EC) ⁴. En 1862, Habershon describió por primera vez los pseudopólipos inflamatorios. En 1875, otro caso de Wilks y Moxon en el que otra mujer joven murió de diarrea sanguinolenta y en el que se describía inflamación y úlceras en todo el colon, fue otro ejemplo temprano de lo que hoy se conoce como CU ².

En 1902, R.F. Weir en Nueva York, realizó una apendicectomía en un paciente con colitis ulcerosa, para facilitar la irrigación colónica con azul de metileno con bismuto y nitrato de plata con intención bactericida, y en 1907 J.P. Lockhart-Mummery descubrió cáncer de colon en siete de 36 pacientes con colitis ulcerosa gracias a la rectosigmoidoscopia.

1909 fue el año clave para el desarrollo y conocimiento de lo que hoy sabemos de la CU. En enero de ese año, la Royal Society of Medicine presentó en Londres una serie de 300 casos de CU. Se revelaron observaciones relacionadas con los factores de riesgo (adultos jóvenes y de edad media), síntomas (diarrea y hemorragia) y tratamientos (astringentes, antisépticos y sedantes) sin claro beneficio ¹.

En las primeras décadas del siglo XX, se postuló como infecciosa, el origen de la CU. En 1921, A. Hurts del Hospital Guy de Londres lo atribuyó a la bacteria *B. dysenteriae*, y en 1926 en los 473 casos revisados en la Clínica Mayo se atribuyó al microorganismo *Bacterium diplostreptococcus* como la causa.

El interés por dicha entidad fue creciendo a ambos lados del Atlántico, presentándose series de decenas y centenas de casos en países europeos y en Estados Unidos. A partir de los años 20, empezaron a describirse además complicaciones asociadas; oculares, dermatológicas (eritema nodoso y pioderma gangrenoso), estenosis, poliposis y adenocarcinoma de colon.

La CU fue uno de los dos temas principales en el Congreso Internacional de Gastroenterología de 1935 en Bruselas. Allí se habló de “colitis ulcerosa familiar”, y fueron dos españoles Mones-Gallar y Sanjuan de Barcelona, los que pusieron de manifiesto lo poco concluyente de la patogenia bacteriana de la enfermedad, y que sin poder descartar dicho origen, es probable de que estuviéramos asistiendo al nacimiento de una nueva entidad.

En 1936, Bargen and Baker de la Clínica Mayo, hablaron de la trombosis venosa y arterial como complicación de la CU ⁵.

En 1953 B.N. Brooke (Inglaterra) definió tres tipos de afectación: colitis ulcerosa, ileocolitis y proctosigmoiditis. En 1951, Kirsner, Palmer y Klotz describieron la potencial reversibilidad clínica en pacientes que recibían tratamiento. En 1969 Lennard-Jones, apreció observaciones similares e introdujo el desafío de continuar la terapia médica en CU grave en vez de realizar cirugía precoz (colectomía total e ileostomía) ².

En cuanto al tratamiento, a partir de 1930 la cirugía fue gradualmente estandarizándose. Algunas técnicas fueron abandonadas pero otras siguen vigentes en nuestros días.

Después de la Segunda Guerra Mundial, comienza la era de los ensayos clínicos randomizados y de la medicina basada en la evidencia. En 1955, Truelove publica el primer ensayo doble ciego en pacientes con colitis ulcerosa en el British Medical Journal, demostrando la mejora y el descenso de la mortalidad en pacientes que tomaba corticoides frente al grupo control ⁶.

En los años 40, la reumatóloga sueca Nanna Svartz, con la intención de tratar la artritis de su rey Gustas V, formula un nuevo fármaco. Unió el antibiótico sulfapiridina con el antiinflamatorio ácido 5-aminosalicílico creando la sulfasalazina. Svartz se dio cuenta que sus pacientes con artritis que además tenían CU, experimentaban mejora de los síntomas ³.

En los 60 y los 70, se descubrió el beneficio de la 6-mercaptopurina (6-MP) y la azatioprina (AZA) en el tratamiento de la CU ^{7,8}. En 1975 se comparó la AZA con la sulfasalazina en un ensayo randomizado controlado, obteniéndose resultados similares en eficacia. Sin embargo, la AZA presentó mayores tasas de efectos adversos mielotóxicos ⁸. En 1980 se hallan diferentes polimorfismos genéticos para la enzima tiopurin-metiltransferasa (TPMT) que determinaban mayor riesgo de complicación en dichos pacientes ¹.

En 1975 se publica la primera edición de Inflammatory Bowel Diseases, con publicación cada 5 años, en la tercera edición en 1985 ya se empezó hablar de conceptos microbiológicos, inmunológicos y genéticos ⁹. En 1982 Rodhes empieza a proponer al tabaco como factor protector para esta enfermedad ⁴.

En 1977 Azad y Truelove fueron los primeros en usar formulaciones tópicas de sulfasalazina y en 1983 aparecen las nuevas formulaciones de los salicilatos, los 5-aminosalicilatos (5-ASA), retirando la sulfapiridina de la sulfasalazina por ser esta la principal causante de toxicidad de estos fármacos ¹⁰.

En 1990 Lichtiger realiza el primer ensayo administrando con ciclosporina iv administrándose ésta a pacientes refractarios a 10 días de tratamiento corticoideo iv, evitando en un 73% de los casos la colectomía ¹⁰.

A finales de los 90, comienza con los anti-TNF α la era de los biológicos. En 2005, se aprueba el infliximab (IFX) para CU y años después el adalimumab (ADA). Con la llegada de estos va cambiando el paradigma de tratamiento en los pacientes con EII, con el tiempo la clásica estrategia “step up” se ve remplazada por un manejo “top down”, los médicos apuestan por un control temprano de la enfermedad con el fin de intentar evitar complicaciones futuras.

En los últimos años de nuevo cambia la estrategia de tratamiento. La corriente “treat-to-target” surge tras la discrepancia entre la clínica y la afectación endoscópica, especialmente en EC. Ahora el objetivo va más allá del control de los síntomas, ahora se busca la remisión endoscópica por aumentar el tiempo en remisión clínica y sin necesidad de corticoides y reducir las tasas de colectomía ¹¹. ¿Y es la remisión endoscópica suficiente? En 2015 el programa de Selección de Objetivos Terapéuticos en EII (STRIDE) diseñado para incluir objetivos terapéuticos en la práctica clínica diaria, incluye la remisión de biomarcadores y la remisión histológica en CU como objetivos asociados a la remisión clínica y endoscópica ¹².

Se habla ya de una nueva estrategia futura, denominada “desescalada”. Si en las estrategias previas la remisión histológica ha podido ser un complemento dentro del control de la enfermedad, para esta nueva etapa será crucial determinar el grado de actividad histológica en la toma de decisiones de desescalada terapéutica ya que la remisión clínica, endoscópica y de biomarcadores parece no ser suficiente como predictores de buena evolución tras la suspensión del tratamiento ¹³.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

En los últimos 15 años la incidencia de la CU, a nivel mundial está creciendo a expensas de los países menos desarrollados, se cree que debido a factores ambientales y a cambios migratorios. De siempre, se ha objetivado el gradiente norte-sur y oeste-este de la enfermedad en el mundo occidental. Sin embargo aquí, la incidencia de CU está estancada, y numerosas publicaciones revelan el aumento en países de América Latina, Asia y este de Europa ¹⁴. La prevalencia aún, sigue siendo menor en países en desarrollo. La incidencia también varía según el país, desde 0,5-31,5/100.000 dependiendo del estudio de población ¹⁵.

En Europa las tasas de incidencia parecen seguir un patrón oeste-este, siendo de hasta el doble en países nórdicos y mediterráneos, frente a países de Europa del este. En datos, estas tasas oscilan entre 10,8 (rango intercuartílico 2,9-31,5) y 4,1 (RI 2,4-10,3) respectivamente ¹⁶.

Según datos del estudio EPICURE, en nuestro país la incidencia de CU en 2011 fue de 5,7 casos /100.000 (IC 95%: 1,2-10,8) ¹⁷. Comparando con estudios realizados en Europa del norte son tasas inferiores a la incidencia en los países nórdicos de 10,4 casos/100.000. En España parece existir también un gradiente geográfico norte-sur con incidencia de 9,8 y 4,3 casos/100.000 en Cataluña y Andalucía respectivamente explicado en parte por factores ambientales y estilos de vida, pero también por diseño y metodología de los estudios ¹⁸. Trabajos más recientes así lo siguen confirmando, en concreto dos estudios realizados en el centro de la península reportaron datos de incidencia entre 5,6 y 7,47/100.000 ^{19,20}, lo que contrasta con tasas sensiblemente más altas, de 9,1 en Oviedo; 9,4 en Vigo y 10,29 /100.000 en Navarra ^{21,22,23}.

Otros datos extraídos del estudio EPICURE es la tendencia decreciente en la incidencia de CU en nuestro país con una tendencia paralela y creciente de EC. Además, a pesar de que España tiene características de país industrializado como los del oeste, tiene datos de incidencia media más parecidos a Europa del este, lo cual probablemente será motivo de estudio en el futuro ¹⁷.

El pico de edad en CU está entre los 30-40 años. Algunos estudios hablan de un segundo pico entre los 60-70, pero precisa de más estudios para confirmarlo ²⁴

En términos generales, la mortalidad en pacientes con CU no es sustancialmente mayor que en la población general. Pero considerando únicamente a los pacientes con CU, la mortalidad sí es más alta entre los recién diagnosticados y en los que padecen una enfermedad extensa ²⁴. El riesgo medio es más del doble que en la población general en el primer año tras el diagnóstico, descendiendo hasta casi igualarse tras dos años de enfermedad ²⁴. Las principales causas se relacionan con enfermedades infecciosas, cardiovasculares y gastrointestinales diferentes de la CU.

Entre las causas restantes destacaban las propias de la enfermedad grave como megacolon tóxico y perforación intestinal, además de infarto de miocardio secundario a anemia y cirrosis hepática secundaria a colangitis esclerosante primaria (CEP).

1.3 ETIOPATOGENIA

En la etiopatogenia de la CU se ven involucrados factores genéticos, factores ambientales, la microbiota intestinal y la respuesta inmune. La idea de que un sujeto genéticamente susceptible expuesto a bacterias no necesariamente patógenas desarrolle la enfermedad como consecuencia de una respuesta inmunológica aberrante, es la teoría más aceptada ²⁵.

1.3.1 Factores genéticos

Está demostrada la agregación familiar en estos pacientes, de hecho el riesgo de padecer una Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es de 8-10 veces mayor en familiares de pacientes afectados. En la CU existe concordancia entre gemelos monocigotos y dicigotos (10-15,4% y >3%, respectivamente) pero en tasas menores que en la EC, lo que sugiere una menor influencia de los factores genéticos para el desarrollo de esta enfermedad ²⁶. Dentro de los factores genéticos, existe mayor incidencia de CU entre los judíos asquenazíes o alemanes, los cuales tienen tasas de 3-5 veces más altas que otros grupos étnicos ²⁷.

Se conocen más de 200 loci relacionados con la EII, sin embargo estos sólo explicarían el 20-25% de los casos. Además sólo escasos polimorfismos de nucleótidos corresponden a variaciones de codones no sinónimas que son los que realmente afectan a la función de la proteína. Estas alteraciones epigenómicas afectan principalmente a nivel de metilación de ADN y en la modificación de histonas ²⁸.

1.3.2 Factores ambientales

La prevalencia de CU es más alta en países desarrollados y en zonas urbanas que rurales. La mejora de la sanidad reduce la exposición a infecciones entéricas durante la infancia, lo que reduce la maduración del sistema inmune, provocando una respuesta inmune inapropiada cuando el individuo entra en contacto con microorganismos infecciosos en la vida adulta ²⁷.

Las tasas de incidencia en la segunda generación de inmigrantes provenientes de países de baja prevalencia aumentan cuando llegan estos a países occidentales, siendo probablemente los factores ambientales en relación con la industrialización la principal causa para ello ²⁹.

Entre los factores protectores destaca el tabaco, y los pacientes fumadores presentan un curso más leve de la enfermedad ³⁰. La apendicectomía también es un factor protector para la CU, reduciendo hasta en el 69% el riesgo de desarrollo de la misma ^{31,32} si se ha practicado antes de los 20 años ²⁷. La lactancia materna por encima de los 3 meses también protegería frente a la enfermedad en el futuro ³³.

De entre los factores de riesgo para desarrollo de CU se encuentra el haber sufrido una infección gastrointestinal en el pasado (*Salmonella* spp, *Shigella* spp y *Campylobacter* spp), doblando el riesgo. Se cree que es por alteración de la flora intestinal que predispone a una inflamación crónica en pacientes genéticamente susceptibles ³⁴.

La asociación de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y el desarrollo posterior de CU es débil. Y el uso de anticonceptivos orales está moderadamente asociado con el comienzo de la enfermedad ²⁷.

Otras teorías incluyen la latitud del lugar de residencia, la baja exposición a la luz solar y el déficit de vitamina D como factores de riesgo para el desarrollo de EII ³⁵.

En el estudio EPICOM sobre factores ambientales, los pacientes de Europa del este consumían más azúcar y comida rápida, y menos fibra que los del Oeste ($p < 0,01$). Además recibían más vacunas, tenían menos infecciones en la infancia pero tenían tasas mayores de apendicectomía antes de los 20. No se encontraron diferencias en la ingesta de cafeína, consumo de tabaco, anticonceptivos orales o la existencia de familiares de primer grado ³⁶.

1.3.3 Microbiota intestinal

En el sistema inmune intestinal existe un equilibrio entre la tolerancia a la flora comensal, a los antígenos de la dieta y a una adecuada sensibilidad a los enteropatógenos. Estudios en humanos apoyan la evidencia de la importancia de la microflora entérica en la patogenia, la gravedad de la inflamación y el fenotipo de la enfermedad (EC vs CU).

La CU surge de la ruptura del balance homeostático entre la inmunidad epitelial del huésped y la microflora entérica, lo que provoca una respuesta inmune aberrante contra las bacterias comensales no patogénicas ²⁷.

La microbiota intestinal está dividida en tres categorías: microbiota dominante, son las bacterias fisiológicas que conviven en simbiosis con el huésped (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, y *Peptococcus*), la segunda categoría son patógenos condicionantes que habitan en el huésped y que en caso de desbalance resultan perjudiciales para el huésped (*Enterococcus* y *Enterobacter*) y la tercera categoría, los patógenos (*Proteus* and *Pseudomonas*). En el caso de desequilibrio de la microbiota, los patógenos y los patógenos condicionantes aumentan, esto provoca liberación de endotoxinas que provocan aumento de la permeabilidad intestinal, desencadenando la cascada de inflamación ³⁷.

En el caso de CU, estos pacientes presentan hasta un 25% menos de diversidad en la microbiota que controles sanos. En concreto varios productores de butirato como *Firmicutes*, *Roseburia hominis* y *F. prausnitzii* están disminuídos de forma significativa ³⁸, aumentando de forma significativa el número de *F. prausnitzii* en los periodos de remisión ³⁹.

1.3.4 Respuesta inmunitaria

La interrupción de las uniones estrechas y la película de moco que cubre la capa epitelial provocan una mayor permeabilidad del epitelio intestinal, dando como resultado una absorción aumentada de antígenos lumenales. Los macrófagos y las células dendríticas (inmunidad innata), al reconocer bacterias no patógenas (microbiota comensal) a través de los receptores moleculares de reconocimiento de patrones (TLR), cambian su estado funcional de tolerancia a un fenotipo activado. La activación de las vías NF-KB estimula la transcripción de los genes proinflamatorios, dando como resultado un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , interleucinas 12, 23, 6 y 1 β). Tras el procesamiento de antígenos, los macrófagos y las células dendríticas los presentan a linfocitos T CD4, promoviendo la diferenciación en linfocitos Th2, caracterizados por la producción de interleucina 4. Las células “natural killer” son la principal fuente de interleucina 13, que se asocia con la disrupción de la barrera de las células epiteliales. Los linfocitos T circulantes que llevan integrina- $\alpha 4\beta 7$ se unen a las células endoteliales colónicas de la microvasculatura a

través de la molécula 1 de adhesión de células endoteliales vasculares de la mucosa, cuya expresión se incrementa en el intestino inflamado, dando lugar a una entrada aumentada de linfocitos T en la lámina propia. La regulación de citoquinas inflamatorias, tales como CXCL1, CXCL3 y CXCL8, conduce al reclutamiento de leucocitos circulantes que perpetúa el ciclo de inflamación ²⁷

Además, en la EII la inflamación intestinal persiste a pesar de la aparición de citocinas antiinflamatorias (IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta) lo implica una pérdida de la regulación inmunitaria ²⁸.

1.4 CLINICA

La CU es una enfermedad crónica que afecta a la mucosa colónica. Según la clasificación de Montreal, la afectación incluye el recto y una afectación variable del colon de forma continua, según sea E1 o proctitis (afectación rectal exclusivamente), E2 o colitis izquierda (desde recto hasta ángulo esplénico) y E3 o pancolitis (afectación mucosa más proximal de ángulo esplénico).

Clasificación De Extensión



La clínica se basa principalmente en diarrea y rectorragia. Hasta el 15% de los pacientes debutan con un cuadro grave de la enfermedad asociado a clínica sistémica ^{40,41}. Entre los síntomas también es frecuente que el paciente relate urgencia, tenesmo, nocturnidad, incontinencia, aumento del número de deposiciones, mucosidad y dolor abdominal. Fiebre y pérdida de peso se asocia con cuadros más graves de la enfermedad.

La clínica varía en función de la afectación, así sea rectal o proctitis en la que predomina tenesmo y urgencia, mientras que pancolitis suele asociar diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, fatiga, síndrome constitucional, taquicardia y fiebre ⁴⁰.

La extensión de la enfermedad puede variar a lo largo de la evolución, aproximadamente el 30-50% de los pacientes presentan una enfermedad rectal o distal al diagnóstico, 20-30% afectación izquierda y un 20% pancolitis. En los pacientes con afectación distal aproximadamente entre 20-50% progresan a una afectación más extensa, especialmente aquellos con diagnóstico de la enfermedad en la juventud y aquellos con colangitis esclerosante. El curso de la enfermedad suele ser en brotes, la mayoría de los pacientes presentan un cuadro leve o moderado de la misma, y

alrededor de un 10% presenta una enfermedad grave. Los brotes suelen estar asociados a progresión anatómica de la enfermedad y un curso más severo de la misma, precisando de escalada terapéutica. La extensión anatómica es uno de los factores más determinantes del curso de la enfermedad, pacientes con formas más extensas suelen tener enfermedades más graves que aquellos con formas más localizadas. De hecho los pacientes con formas extensas tiene mayor riesgo de colectomía (de 3.5 – 4 veces mayor) ^{42,43} y de cáncer colorrectal ⁴⁴ que los pacientes con proctitis. El debut de la enfermedad por encima de los 50 años suele ser factor protector para colectomía ⁴².

Existen varios índices clínicos para determinar la gravedad de la enfermedad. El índice de Truelove-Wits modificado (tabla 1) es el gold standard para la identificar principalmente la necesidad de ingreso. Otros índices usados son el índice de Mayo (tabla 2) y el Simple Clinical Colitis Activity Index (tabla 3).

En general cualquier pacientes con seis o más deposiciones con sangre al día asociado a cualquier signo de toxicidad sistémica (pulso > 90lpm, temperatura > 37.8°C, hemoglobina < 10.5g/l, VSG > 30mm/h, o PCR > 30mg/l) debería ser considerado de brote grave e ingresar para tratamiento intravenoso ⁴⁵.

1.5 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la colitis ulcerosa se realiza en base a parámetros clínicos, de laboratorio, endoscópicos, histológicos y radiológicos. Probablemente los criterios de Lennard-Jones (tabla 4) son los más comúnmente utilizados para ello ⁴⁶.

Además previo a establecer el diagnóstico de CU hay que descartar otras causas de inflamación, tanto infecciosas (bacterias, parásitos, hongos, virus) como no infecciosas (colitis microscópica, malabsorción de sales biliares, sobrecrecimiento bacteriano, neoplasias y diarrea inducida por fármacos).

1.5.1 Laboratorio

En la analítica los pacientes pueden presentar rasgos que indiquen cronicidad, como anemia generalmente en casos graves, y trombocitosis. La elevación de marcadores de inflamación como PCR o VSG e hipoalbuminemia también es más común en casos de enfermedad extensa y actividad grave ⁴⁷.

La calprotectina fecal es un marcador preciso de inflamación colónica, es útil en el diagnóstico y tiene buena correlación con la gravedad endoscópica. En datos, niveles > 250µg/g se relacionan con actividad endoscópica ⁴⁸ y valores < 68µg/g (rango intercuartílico 30-172 µg/g) con ausencia de actividad endoscópica e incluso histológica ⁴⁹.

Sin embargo ninguno de estos parámetros es específico de CU y sólo nos pueden ayudar a probar la existencia de inflamación colónica más o menos grave

Los biomarcadores más estudiados son los anticuerpos antineutrófilos perinucleares (pANCAs) y los anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs). Los primeros están presentes en el 65% de los pacientes con CU, pero la baja sensibilidad no los hacen útiles en el diagnóstico ni para la toma de decisiones terapéuticas ⁴⁷.

1.5.2 Endoscopia

La colonoscopia con toma de biopsias es el principal método de diagnóstico para esta enfermedad. La afectación se inicia en recto y suele ser continua hasta tramos proximales. En ocasiones se pueden encontrar áreas libres de inflamación por afectación discontinua de la mucosa, especialmente en pacientes tratados.

En niños que no han recibido tratamiento, en colitis fulminante o en pacientes que han recibido tratamiento tópico el recto puede estar preservado. Existe además el término de parche cecal, área de mucosa afectada que suele aparecer hasta el 75% de colitis izquierdas ⁵⁰. Otro término endoscópico es el de ileítis por reflujo, se trata de una

afectación ileal debido al reflujo de contenido fecal al íleon y aparece hasta en el 20% de las pancolitis ⁵¹.

En la imagen endoscópica aparece una mucosa con pérdida de patrón vascular, granularidad, edema, eritema, friabilidad, erosiones o úlceras dependiendo de la gravedad. En CU de larga evolución es frecuente la presencia de pseudopólipos de estirpe inflamatoria, más frecuentemente localizados en sigma y colon descendente y raramente en recto ⁵⁰.

Para un correcto diagnóstico se deberían tomar al menos dos biopsias de cinco de los segmentos colónicos incluyendo recto y preferible también íleon terminal ^{47,51}.

Índices endoscópicos

Existen numerosos índices para graduar la actividad endoscópica en CU. El primero de ellos, fue propuesto por Truelove y Witts en el que se valoraba la actividad endoscópica antes y después del uso de corticoides según la presencia de mucosa granular e hiperémica.

En 1987 surgió el subíndice endoscópico de Mayo (tabla 5), es el más utilizado en estudios y en la práctica clínica. Se gradúa de 0 a 3: (0): enfermedad inactiva (mucosa normal), (1): enfermedad leve (eritema y friabilidad), (2): enfermedad moderada (eritema marcada, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones), (3): enfermedad grave (sangrado espontáneo, presencia de úlceras) ⁵². La curación mucosa en un principio definida como Mayo 0-1 está cada vez más en cuestión, y son varios los trabajos que defienden una definición más estricta de curación mucosa completa con Mayo 0 ⁵¹.

Existen dos índices endoscópicos validados en CU; UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) (tabla 6) en 2011 que incluye tres variables: (i): patrón vascular, (ii): sangrado; (iii): erosiones y úlceras ⁵³. El otro índice validado es el UCCIS (Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity) (tabla 7) en 2013, que incluye cuatro variables: (i): patrón vascular, (ii): granularidad, (iii): ulceración, (iv): sangrado/friabilidad ⁵⁴.

En una revisión de la Cochrane publicada en 2018 se han analizado 20 estudios que incluían 19 índices endoscópicos parcialmente validados, de los cuales el índice de Mayo, el UCEIS y el UCCIS han sido los índices a los que más test de validación se ha sometido. El UCCIS ha demostrado una capacidad intra-observador, una validez de constructo y una validez de criterio (con albúmina) altas. El índice de Mayo y el UCEIS han presentado una capacidad inter e intra-observador sustancial y moderada respectivamente; y una validez de constructo moderada para el índice de Mayo y sustancial para el UCEIS ⁵⁵. En cuanto a la capacidad de respuesta, un estudio japonés en el que se comparaba el índice UCEIS y el índice de Mayo en pacientes que recibían

tratamiento de inducción con tacrolimus, se objetivó que los pacientes tratados presentaban puntuaciones en UCEIS significativamente mejores, al contrario que el índice de Mayo en el cual no se encontraron diferencias ya que este índice no diferencia entre úlceras de pequeño o gran tamaño. El UCEIS por tanto, reflejó con mayor precisión los resultados clínicos y el pronóstico a medio y largo plazo ⁵⁶. Además los pacientes con UCEIS ≥ 7 pueden tener mayor riesgo de fallo a tratamiento médico y por tanto mayor necesidad de colectomía, superando el UCEIS al índice de Mayo como predictor de colectomía ⁵⁷.

1.5.3 Anatomía Patológica

El diagnóstico anatomopatológico de la CU se basa en una inflamación continua de la mucosa colónica asociada a distorsión arquitectural, plasmocitosis basal y en ocasiones acompañado de un componente inflamatorio agudo causante de criptitis o abscesos crípticos. El infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos es el causante de la criptitis, definida como la presencia de neutrófilos en epitelio críptico y de los abscesos crípticos, definidos como la presencia de neutrófilos en la luz de la cripta.

La plasmocitosis basal es la presencia de células plasmáticas en la base de las criptas y en la muscular de la mucosa, y ayuda en el diagnóstico diferencial entre CU y colitis infecciosa. Esta característica es uno de los criterios diagnósticos más temprano y con alto valor predictivo para el diagnóstico de CU.

Características de cronicidad son la metaplasia de células de Paneth (más frecuente en colon izquierdo), la depleción de mucina, los pseudopólipos inflamatorios y la hipertrofia de la muscular.

Con el tiempo tanto la afectación endoscópica como la histológica tiende a ser discontinua y hasta en más el 40% el caso el recto está respetado debido al tratamiento ⁵⁰.

Además dependiendo de la fase de la enfermedad hay diferentes grados de actividad inflamatoria. Se catalogaría en *NORMAL* (ausencia de alteraciones histológicas), *CRÓNICA INACTIVA* o *QUIESCENTE* y *CRÓNICA ACTIVA*. La *CRÓNICA INACTIVA* se define como la presencia de cambios histológicos que indican daño crónico como, distorsión arquitectural, atrofia críptica, plasmocitosis basal, agregados linfoides basales, fibrosis de lámina propia, metaplasia de glándulas pilóricas y metaplasia de células de Paneth. En CU activa, existe inflamación aguda de la mucosa que viene determinada por la presencia de infiltrado inflamatorio asociado a daño epitelial. El infiltrado inflamatorio está compuesto por linfocitos, células plasmáticas, y una cantidad variable de eosinófilos y neutrófilos según la gravedad. La distorsión arquitectural aunque está considerado como un cambio que indica cronicidad, es frecuente encontrarlo en la fase previa al tratamiento y puede ser incluso reversible. En un estudio en el que se evaluó

la histología tras tratamiento con 5-ASA, se observó la ausencia de distorsión arquitectural hasta en el 43% de los casos ⁵⁸.

1.5.4 Radiología

En general el estudio de intestino delgado en CU no está recomendado de forma rutinaria. Sólo en casos de duda diagnóstica con la EC, sería útil el estudio mediante tránsito intestinal, enterorresonancia, enteroTAC o cápsula endoscópica.

1.6 MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Más del 50% de los pacientes con EII presentan al menos una manifestación extraintestinal (MEI). Son más frecuentes en pacientes con EC que con CU, especialmente en EC colónica.

Estas manifestaciones pueden afectar a diferentes órganos o sistemas y aparecer antes o después del comienzo de la enfermedad. La mayoría de ellas afectan al sistema músculoesquelético, dermatológico, renal, ocular, hepatobiliar, renal o pulmonar.

Se podrían distribuir en 3 grupos, las directamente relacionadas con la enfermedad y con un curso paralelo a ella: epiescleritis, eritema nodoso (EN), aftas orales, artritis pauciarticular. El segundo grupo, aquellas que se desarrollan y progresan de forma independiente: espondilitis anquilosante (EA) y uveítis. Y un tercer grupo con una relación incierta con la inflamación intestinal: CEP y pioderma gangrenoso (PG).

Epiescleritis/uveítis son más frecuentes en mujeres, la CEP y la EA en hombres ⁵⁹.

1.6.1 Manifestaciones musculoesqueléticas

Las espondiloartropatías son las MEI más frecuentes y aparecen entre 20-30% de los pacientes con EII y se diferencian según sea afectación **periférica o axial**.

Las **artropatías periféricas** se dividen en dos grupos según la clasificación de Orchard. - *La Tipo 1 o pauciarticular*, suele ser aguda y limitada a menos de 5 articulaciones. Aparece en un 5-10% de los pacientes con CU, y el riesgo de padecerlas aumenta con la extensión de la enfermedad. Afecta principalmente a articulaciones grandes provocando hinchazón y edema. Existe poca o ninguna destrucción articular y los pacientes no presentan títulos positivos de factor reumatoide ni anticuerpos antinucleares. Los brotes son autolimitados y se correlacionan con la enfermedad.

La tipo 2 o poliarticular, es crónica y normalmente bilateral y simétrica. Suele afectar a más de 5 articulaciones pequeñas. Cursa en brotes independientes de la actividad intestinal y tiene una prevalencia del 2-4% en pacientes con EII. El diagnóstico es clínico y de exclusión de otro tipo de artropatía, asociado a una imagen radiológica sin erosiones ni deformidades.

En cuanto al tratamiento, en la *tipo 1* se basa en control de la enfermedad y suele responder en 8-10 semanas tras control del brote. El uso de AINES debe hacerse con cautela, ya que puede provocar un brote de la base. En paciente con artropatía y EII se recomienda el uso de inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa (COX)-2, que ayudan a controlar la clínica en un 60% de los casos. Aunque si el paciente presenta recaída clínica de la EII deben suspenderse, esto ocurre en el 25% de los pacientes en general los primeros días de tratamiento.

En el tipo 2, la sulfasalazina es el primer escalón terapéutico. Metotrexato asociado a ácido fólico para disminuir el riesgo de efectos adversos, debe usarse en casos refractarios a sulfasalazina.

En cuanto a la **afectación axial** se diferencian en *Espondilitis Anquilosante (EA)* y *sacroileítis*, y no son paralelas a la enfermedad. Entre un 25-75% de los pacientes con EA son HLA-B27 positivo. El curso clínico es progresivo con dolor de espalda intenso que se agrava en periodos de descanso.

En la exploración física destaca limitación de movilidad espinal y reducción de la expansión torácica, en casos avanzados aparece vértebras cuadrangulares, proliferación ósea y anquilosis, clásicamente conocida como columna en “caña de bambú”. La resonancia magnética es el “gold standard” para el diagnóstico. El tratamiento se basa en ejercicio físico, para preservar la movilidad espinal. Los AINES pueden ayudar al control de los síntomas al igual que la inyección de corticoides. En general la sulfasalazina, el metotrexate y la AZA no son eficaces en el tratamiento de la EA. Los anti-TNF son de elección para los refractarios o intolerantes a AINES. Estos parecen reducir la proliferación ósea y casos tempranos la progresión radiológica.

A diferencia de EA, la *sacroileítis* no es progresiva ni sintomática. Sólo el 7-15% de los pacientes son HLA-B27 negativo. En la radiografía puede aparecer esclerosis uni o bilateral, pero la resonancia tiene alta sensibilidad para la detección de sacroileitis siendo también el “gold standard”.

Además puede existir inflamación a nivel de la inserción de los tendones en el hueso provocando erosión y proliferación ósea, denominado *entesitis*.

El 2-4% de los pacientes con EA asocian *dactilitis* o “dedo en salchicha”.

1.6.2 Manifestaciones dermatológicas

El *eritema nodoso* aparece en 4,2 – 7,5% de los pacientes, siendo más prevalente en la EC que en CU. Se describe como nódulos inflamatorios, de 1-5cm en zonas anteriores o extensoras, generalmente de miembros inferiores, pero también pueden aparecer en tronco y cara. La evolución suele ir paralela a la actividad de la EII y responder al tratamiento de la misma. En la biopsia se observan datos de paniculitis focal inespecífica.

Pioderma gangrenoso es una MEI más asociada a CU que a EC, alrededor de un 0,6-2,1% de los pacientes con CU desarrollan PG. La lesión inicial son pústulas estériles que suelen sobreinfectarse y evolucionar a ulceraciones más profundas. Aparecen en pacientes con enfermedad grave o afectación colónica. La localización más frecuentes es en espinillas o periestoma. El diagnóstico es clínico y en la anatomía patológica se objetiva infiltrado neutrofílico difuso y dermolisis. Estas lesiones asocian el fenómeno

de patergia. El tratamiento incluye corticoides sistémicos, anti-TNF o inhibidores de la calcineurina orales o tópicos. Anteriormente el tratamiento se basaba en el uso de corticoides asociado a ciclosporina oral o tacrolimus intravenoso en casos refractarios. Ahora el uso de IFX en pacientes refractarios a corticoides es la norma, con buenos resultados.

Las *aftas orales* ocurren en el 10% de los pacientes con CU y hasta el 30% de los pacientes con EC. Suelen resolverse de forma rápida tras control de la EII. Clínicamente es útil el uso de lidocaína viscosa al 2% asociada a triamcinolona al 0,1%.

El *síndrome de Sweet* es una MEI rara descrita como una dermatosis neutrofílica caracterizado por placas o nódulos eritematosos dolorosos en cara, cuello y extremidades, normalmente acompañado de fiebre y leucocitosis. Aparece más en mujeres (87%) con afectación colónica (100%). Suele responder a corticoides.

1.6.3 Manifestaciones oculares

La inflamación ocular (epiescleritis y escleritis) e intraocular (uveítis) relacionada con la EII se asocia con la activación y la infiltración de células que corresponden al sistema inmune innato y adaptativo dentro del tejido ocular.

Epiescleritis se define como hiperemia indolora de la conjuntiva y esclera sin déficit visual asociado. Suele aparecer en mujeres de forma uni o bilateral. La afectación es paralela a la enfermedad y responde a tratamiento antiinflamatorio. La *epiescleritis* y la *uveítis anterior* son las MEI oculares más frecuentes en la EII. La primera suele ser paralela a la actividad intestinal, mientras que la uveítis puede ser independiente. La *uveítis* es una afectación dolorosa asociada a visión borrosa, fotofobia y cefalea. La *escleritis* al igual que la uveítis suele ser dolorosa. Es una afectación crónica caracterizada por edema e infiltración celular de la esclera, lo que provoca alteraciones visuales.

El tratamiento de la *escleritis* y de la *uveítis* debe ser referido a un oftalmólogo, e incluye corticoides sistémicos, inmunosupresores y anti-TNF.

1.6.4 Manifestaciones hepatobiliares

La *colangitis esclerosante primaria* es la MEI hepatobiliar más frecuente en pacientes con EII. La prevalencia es de entre 2-7,5 % en pacientes con CU y de 1,4-3,4% en pacientes con EC. De los pacientes con CEP-EII, más del 85% tiene CU. El resto EC del tipo colitis o ileocolitis.

Es una enfermedad colestásica crónica, progresiva e irreversible provocada por la inflamación y destrucción del sistema biliar intrahepático, extrahepático o ambos. Los síntomas incluyen astenia, prurito, ictericia, dolor abdominal y pérdida de peso.

Elevaciones de fosfatasa alcalina (FA) en pacientes con EII, deben hacer sospechar de una posible CEP. La elevación de transaminasas (AST, ALT) suele ser por debajo de 300iu/l. La hipergammaglobulinemia aparece en el 30% de los pacientes con CEP y suele estar asociada a la presencia concomitante de hepatitis autoinmune. La presencia de autoanticuerpos como ANA, SMA, anti-LKM tiene baja especificidad, pANCA suele estar presente en el 30-80% de los pacientes con CEP, pero también en pacientes con EII sin CEP. La visualización mediante resonancia del árbol biliar o colangioRM es clave para el diagnóstico. En caso de duda diagnóstica no debe emplearse CPRE, esta técnica debe reservarse para casos en los que se precise terapéutica asociada como dilatación de estenosis o citología. En caso de duda tras resonancia o hallazgos compatibles con hepatitis autoinmune, debe indicarse biopsia hepática.

Causas de colangitis esclerosante secundaria como infecciones, inmunodeficiencia, isquemia, enfermedades pancreáticas o las relacionadas con Ig G4 deben ser excluidas en pacientes con afectación extrahepática.

En pacientes con elevaciones de IgG4, el diagnóstico de colangitis esclerosante asociada a IgG4 debe hacerse acorde a criterios histológicos, de imagen, laboratorio, otro órgano afecto y respuesta a tratamiento; dado que hay pacientes con CEP y elevaciones discretas de IgG4 que no cumplen todos los criterios. Estos pacientes presentan un peor curso de la enfermedad.

El uso de tratamiento con ácido ursodexosólico parece tener baja evidencia en la progresión de la enfermedad y dosis altas deben evitarse.

Los pacientes con CEP tienen un curso de la EII atípico, con afectación leve o quiescente, sin la distribución clásica de distal a proximal encontrándose más inflamación en lado derecho (incluyendo íleon terminal) y con predisposición a cáncer de colon en lado derecho.

La CEP aumenta por 4 el riesgo de cáncer de colon en pacientes con EII antes e incluso después del trasplante hepático. Se recomienda pancromoendoscopia con biopsias dirigidas cada 1-2 años tras el diagnóstico de CEP.

1.6.5 Manifestaciones tromboembólicas

Los pacientes con EII tienen riesgo dos veces mayor de *trombosis venosa profunda* y de *tromboembolismo pulmonar* que los controles sanos. Estas complicaciones se asocian con la actividad de la enfermedad y aparece generalmente en pacientes una enfermedad activa y compleja. El principal factor de riesgo es la hospitalización, pero lo mayoría de los eventos ocurren tras el alta reciente o tras cirugía. Por lo que profilaxis con heparina de bajo peso molecular debe emplearse en pacientes en estos casos, al menos un mes tras el alta.

Los pacientes con EII no presentan mayores tasas de trastornos hereditarios relacionados con la coagulación que la población general, por lo que los fenómenos tromboembólicos se dan por la interacción de factores adquiridos y hereditarios.

Dentro de los factores adquiridos los más importantes serían; la actividad de la enfermedad, la hospitalización, afectación colónica, cirugía reciente y patrón fistulizante-penetrante. Otros factores como inmovilización, catéteres venosos centrales, corticoides, anticonceptivos se asocian también a trombosis ^{59,60}.

1.7 TRATAMIENTO

El tratamiento de la CU se basa principalmente en la distribución (proctitis, izquierda o extensa) y en la gravedad.

1.7.1 Tratamiento del brote leve-moderado de CU

En pacientes con ***afectación rectal leve-moderada*** el uso de tratamiento tópico con supositorios de mesalazina a dosis de 1g al día, suele ser suficiente para inducción de la remisión. La combinación de tratamiento oral y tópico es más efectivo y puede utilizarse en proctosigmoiditis. En caso de que se prefiera tratamiento oral, se recomienda fórmula granulada de al menos 3,6g de mesalazina pH-dependiente ⁴⁷. En pacientes refractarios a 5-ASA o intolerantes, está recomendado el uso de corticoides tópicos (budesonida, dipropionato de beclometasona). Estos corticoides de segunda generación tienen un alto grado de metabolismo hepático de primer paso y se asocian a menos efectos adversos que los corticoides convencionales ⁶¹.

En casos de ***afectación izquierda leve-moderada*** se recomienda el uso combinado de tratamiento tópico y oral. No existe diferencia entre formas tópicas (espuma versus enema), aunque se recomienda formas de bajo volumen por mejor tolerancia. En el tratamiento oral se recomiendan dosis > 2,4g/d, y si la afectación es moderada dosis de 4,8g/d. En casos refractarios a 5-ASA podría usarse budesonida MMX o dipropionato de beclometasona.

En ***formas extensas*** el tratamiento sería al igual que en previas, combinando 5-ASA oral y tópico. En casos moderados-graves o refractarios a 5-ASA sería necesario el empleo de corticoides sistémicos.

1.7.2 Tratamiento del brote grave de CU

En pacientes con brote grave de CU o aquellos refractarios a 5-ASA y corticoides orales, estaría indicado el ingreso hospitalario y el inicio de corticoides intravenosos a dosis de 1mg/kg/d hasta dosis máxima de 60mg/d. Es conveniente además descartar la presencia de una infección concomitante, especialmente *Clostridium difficile* y CMV. En estos pacientes debe reevaluarse la respuesta a corticoides en un plazo no mayor de 3 días, y en aquellos refractarios debe proponerse otra estrategia terapéutica dependiendo de la edad, comorbilidades, tratamiento previo con AZA o 6-MP, o curso previo de la enfermedad.

Entre las opciones se incluirían ciclosporina, tacrolimus, IFX y cirugía. Esta última estaría recomendada tras no mejoría en 4-7 días tras terapia de rescate ⁴⁵.

La ciclosporina se emplea normalmente a dosis de 2mg/kg/d, ajustándose para alcanzar niveles entre 200-400ng/ml. Podría ser útil en pacientes *naive* a inmunosupresores o en aquellos con infección tuberculosa latente. El tacrolimus es un también un inhibidor de la calcineurina, se emplea a dosis entre 0,1-0,2mg/kg vía oral (niveles recomendados entre 5-10ng/ml) con tasas de respuesta de entre 60-80%, similares a la ciclosporina ^{61,62,63}.

El IFX, a dosis estándar de 5mg/kg/d es una eficaz terapia de rescate en pacientes corticorrefractarios, y se recomienda asociarlo tiopurinas desde el inicio. Como la ciclosporina, el IFX también presenta tasas adecuadas de respuesta, alrededor el 70% y de remisión del 40% ²⁷.

El ensayo CYSIF en el que se randomizaron 115 pacientes corticorrefractarios en un grupo de ciclosporina y en otro de IFX, mostró tasas similares de respuesta en el día 7 (ciclosporina 86% e IFX 84%) y de colectomía (ciclosporina 17% e IFX 21% p=0,60) ⁶⁴.

En pacientes refractarios o en los que está contraindicado la terapia de rescate, la colectomía sería la alternativa terapéutica. Y estaría especialmente indicada en los pacientes con CU de larga evolución mal controlada, megacolon tóxico, perforación o hemorragia masiva ⁴⁶

1.7.3 Tratamiento de mantenimiento

En casos leves-moderados en los que se ha conseguido la remisión se recomienda el empleo de 5-ASA oral a dosis de 1,6-3g/d asociado o no a tratamiento tópico para mantenimiento de la misma ³¹.

En pacientes corticodependientes deberían ser tratados con tiopurinas, anti-TNF (preferiblemente combinado, al menos IFX), vedolizumab o metotrexate.

En pacientes corticorrefractarios, se optaría por anti-TNF (preferiblemente asociado a tiopurinas, al menos IFX), vedolizumab o tacrolimus. Una segunda línea de tratamiento con otro anti-TNF o vedolizumab sería la opción, considerando la colectomía como alternativa ⁴⁵.

1.8 CURACION MUCOSA

Hoy en día la curación mucosa es el objetivo terapéutico más ambicioso en los pacientes con EII. En general en los pacientes con CU, la curación mucosa viene determinada por la imagen endoscópica. Sin embargo, no es infrecuente encontrar cambios microscópicos en las biopsias de los pacientes en remisión endoscópica. Por lo tanto curación mucosa y remisión histológica son dos términos distintos con implicaciones diferentes en el curso de la enfermedad.

1.8.1 Remisión endoscópica

En 2007 la Organización para el Estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal definió como curación mucosa la ausencia de friabilidad, sangrado, erosiones y úlceras en todos los segmentos de la mucosa intestinal ^{65,66}. En estudios más recientes, se define como la presencia de una puntuación 0 o 1 en el subíndice endoscópico de Mayo. Sin embargo estudios como el de M. Barreiro-de Acosta, suscriben que el riesgo de brote es mucho mayor en pacientes con Mayo 1 que los pacientes con Mayo 0 (OR 6,27, CI 95% 2,73-14.40, $p < 0,001$). Otros autores como Zenlea y colaboradores demostraron que un Mayo > 0 predisponía, con un OR 2.8 (95% IC 1.6-4.9, $p 0.002$) a recaída clínica en los siguientes 12 meses ⁶⁷. Por ello, el concepto de curación mucosa debería limitarse a pacientes con Mayo endoscópico 0 ^{68,69}.

Sorprendentemente el término de curación mucosa en EII fue usado por primera vez en 1984, por el Dr Burton I. Korelitz, jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Lenox-Hill de Nueva York, refiriéndose al mismo como la ausencia de cambios histológicos. En este estudio, Korelitz evaluaba la mejora histológica de pacientes con EC en los se tomaban biopsias rectales antes y después del tratamiento ⁷⁰

Al contrario que al inicio, en el que el término de curación mucosa se definía como la desaparición de inflamación, en la última década, autores como Rutgeerts, Rubin, Kane, Schitzler y Pineton de Chambrual, apenas han definido criterios de remisión histológica en sus revisiones. La mayoría han definido el concepto de curación mucosa bajo una gama de criterios, especialmente endoscópicos: 1) mucosa sana a los ojos del endoscopista, 2) mejoría endoscópica, aún con alguna erosión dispersa pero con la mayoría de la mucosa normal, 3) apariencia normal de mucosa previamente inflamada, 4) mucosa normal con pseudopólipos escasos o residuales y 5) según marcadores serológicos o fecales para curación mucosa. La mayoría de estos criterios no son reproducibles y de acuerdo con Korelitz no puede usarse el término de curación mucosa a expensas del ojo de un endoscopista más o menos experimentado ⁷¹. Además el asumir dichos criterios generan una serie de problemas; el endoscopista debe asumir qué área normal era la que previamente estaba inflamada, lo que obligaría a tener una endoscopia previa con actividad y, existe una variabilidad inter-observador

dependiendo de la experiencia del endoscopista. Como punto importante, este concepto ignora por completo la presencia de inflamación histológica ⁷².

1.8.2 Remisión histológica o remisión profunda.

En general existe buena correlación endoscópica e histológica especialmente en los pacientes con actividad, pero no es infrecuente encontrar datos de actividad microscópica en pacientes con enfermedad endoscópica inactiva. De hecho hay cierta evidencia de la presencia de actividad histológica hasta en un 24-40% de los pacientes con curación mucosa endoscópica ⁷³. Además estos pacientes en remisión clínica y endoscópica pero con actividad microscópica aguda tienen un riesgo de recaída de 2 a 3 veces mayor en los 12 meses siguientes, y este riesgo está directamente relacionado con la gravedad del infiltrado inflamatorio ^{74,75}.

Son ya varios los trabajos que aportan mayor valor a una verdadera remisión profunda en la evolución del paciente. En el 2007, algunos autores ya recomendaban la remisión histológica al menos como objetivo secundario por reducir a la mitad el riesgo de recaída ⁶⁶. Hoy en día este objetivo debe perseguirse más si cabe ya que mejora sustancialmente el curso de la enfermedad; reduciendo las tasas de recaída, hospitalización, colectomía e incluso de cáncer colorrectal ^{74,76,77,78}.

Aun así la principal limitación de este objetivo es la falta de definición de éste concepto. No existen índices validados que aclaren con precisión qué se considera remisión histológica, y por ahora este concepto se basa en la ausencia de hallazgos histopatológicos arbitrarios cuya presencia en las biopsias se ha relacionado con recaída clínica en el futuro. Entre los hallazgos se incluye; la ausencia de neutrófilos en epitelio y en lámina propia, la ausencia de abscesos crípticos, de plasmocitosis basal, de eosinófilos en lámina propia, de distorsión arquitectural, de infiltrado inflamatorio crónico y de agregados linfoides basales ⁷⁹. Sin embargo hay que tener en cuenta que la ausencia de todos ellos probablemente sería algo utópico en pacientes con CU de larga evolución, creemos por tanto que los estudios y deben ir dirigidos a la identificación de cuál/es de estos hallazgos tienen realmente implicación en el pronóstico de la enfermedad.

1.9 INDICES HISTOLÓGICOS

En 1956, Truelove y Richards fueron los primeros en describir un índice histológico aplicado a biopsias de pacientes con CU. En este estudio se evaluaba la eficacia la hidrocortisona local durante tres semanas, evaluando respuesta clínica, endoscópica e histológica. Mientras clínica y endoscópicamente hubo mejoría relevante, histológicamente se mantenía el mismo grado de inflamación, incluso entre los pacientes con mayor mejoría ⁷⁶.

En 1988, Riley presentó otro índice para evaluar la curación mucosa en un ensayo clínico en el que se evaluaba la acción de la mesalazina de liberación retardada, sulfasalazina con cubierta entérica y placebo. En el estudio dos patólogos de forma ciega, evaluaban independientemente el grado de inflamación en cinco niveles según el grado de inflamación crónica y destrucción tisular ⁸⁰. En 1991 Riley publicó una versión ampliada del índice con seis características histológicas que incluían; infiltrado inflamatorio agudo (neutrófilos en la lámina propia), abscesos crípticos, depleción de mucina, integridad de la superficie epitelial, infiltrado inflamatorio crónico. Cada característica estaba evaluada en una escala de uno a cuatro (ninguno, leve, moderado, grave) ⁷⁴. Este índice fue modificado por Feagan en 2005 en un estudio multicéntrico que evaluaba el uso de vedolizumab para el tratamiento de CU activa. En el Riley Modificado se eliminaron las características que indicaban cronicidad por influir en la capacidad de respuesta, esto es que las características de cronicidad se mantenían a pesar de tratamiento no mejorando la puntuación previamente otorgada ⁸¹.

En la última revisión de la Cochrane, se hallaron treinta índices histológicos encontrados en las principales bases de datos. Sólo 11 fueron analizados por estar parcialmente validados (Feagan 2005; Fiel 2003; Geboes 2000; Gomes 1986; Jauregui-Amezaga 2016; Marchal-Bressenot 2017; Mosli 2017; Riley 1991; Rubin 2007; Theede 2015; Truelove 1956). Los otros 19, fueron excluidos por falta de tests de validación. Dentro de los 11, la correlación intra-observador fue “casi perfecta” para cuatro de los índices: Riley Modificado, Geboes (tabla 8), Nancy (algoritmo 1) y Robarts (tabla 10). La correlación inter-observador fue “moderada” o “casi perfecta” en los once. Geboes, Nancy y Robarts fueron los únicos índices que se basaron en revisiones de la literatura y opiniones de expertos para el desarrollo de los mismos y por tanto los únicos con validez de criterio. Nancy y Robarts fueron los únicos probados para capacidad de respuesta. Además fueron los índices más validados en las cuatro propiedades probadas (fiabilidad, validez de contenido, validez de constructo, validez de criterio), sin embargo ninguno de los índices histológicos han sido completamente validados ⁸².

Para nuestro trabajo se eligió el Geboes en su versión simplificada (tabla 9). Este índice en su versión original fue desarrollado en el 2000 con el propósito de graduar la actividad histológica a través de una escala con reproducibilidad y útil a la hora de indicar efectividad del tratamiento. Se construyó en base a seis grados de inflamación: 1) cambios estructurales, 2) inflamación crónica, 3) neutrófilos en lámina propia, 4)

neutrófilos en epitelio, 5) destrucción de criptas y 6) erosiones o úlceras (tabla 8). En este trabajo los autores definieron la actividad histológica como la presencia de neutrófilos o daño en la superficie o en las criptas del epitelio ⁸³. En 2016 el mismo grupo, publicó la versión simplificada de este índice en el que se mantuvieron las características que indicaban inflamación aguda: neutrófilos en lámina propia, neutrófilos en epitelio, daño epitelial y daño en las criptas de la superficie; y se incluyeron los eosinófilos en lámina propia por su relación con la recaída y la falta de respuesta al tratamiento, y la plasmocitosis basal por ser identificado también con predictor de recaída. Al igual que sus predecesores, establecieron que la presencia de neutrófilos en la muestra indicaba actividad histológica, estableciéndose el punto de corte tanto para el Geboes original como para el Geboes simplificado en ≥ 3.1 ⁸⁴.

El índice de Nancy (IN) fue publicado en 2015, planteado desde un prisma más práctico se basó únicamente en la presencia de inflamación crónica, inflamación aguda o úlceras. Para su desarrollo se valoraron 8 criterios histológicos dotados de alta capacidad inter e intra-observador (infiltrado inflamatorio crónico, neutrófilos en epitelio, úlceras, infiltrado inflamatorio agudo, depleción de mucina, neutrófilos en lámina propia, plasmocitosis basal y anomalías arquitecturales serradas). Mediante un test de Evaluación Visual Global en el que se gradúa cada criterio del 1 (actividad mínima) al 10 (actividad máxima) se eligieron los criterios con mayor discriminación. Estos fueron, la presencia de infiltrado inflamatorio crónico, infiltrado inflamatorio agudo y la presencia de úlceras (algoritmo 1)⁸⁵.

El tercer índice escogido para nuestro trabajo ha sido el índice histopatológico de Robarts (IHR) (tabla 10). Publicado en 2015, escogió los ítems del IG con mayor fiabilidad y de entre ellos se eliminaron los que no tenían capacidad de respuesta: cambios arquitecturales, destrucción de las criptas y eosinófilos en lámina propia. Los cuatro ítems elegidos (infiltrado inflamatorio crónico, neutrófilos en lámina propia, neutrófilos en epitelio y erosión o úlcera) se combinaron para formar el IHR, ponderando cada elemento mediante el modelo de regresión con coeficientes ⁸⁶.

JUSTIFICACION E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS

Como comentado anteriormente, el objetivo terapéutico en la CU no es sólo la remisión clínica sino también lo que se ha dado en llamar curación mucosa, que incluye la resolución de las lesiones mucosas halladas en la endoscopia. Sin embargo, a pesar de alcanzar la curación mucosa, no todos los pacientes tienen la misma evolución favorable y existen datos recientes que sugieren que es el grado de remisión histológica alcanzado el que marca el pronóstico de la enfermedad. Un trabajo recientemente comunicado por la Universidad de Chicago demuestra que en pacientes con CU y curación mucosa, un mayor grado de remisión histológica se asocia a un periodo mayor de remisión clínica a lo largo de un seguimiento de 10 años ⁸⁷. A pesar de que existen numerosos trabajos que han valorado el valor pronóstico de diferentes características histológicas, como la plasmocitosis basal ^{58,88}, eosinófilos y neutrófilos en lámina propia o microinflamación ^{74,89} este trabajo se propone como el único que recoge todas esas características evaluadas en pacientes con curación mucosa endoscópica definida como subíndice endoscópico de Mayo 0 y relacionándolo con actividad endoscópica futura, por ser un hecho completamente objetivo.

Existen numerosos índices de actividad histológica, si bien históricamente no se han validado y su utilidad clínica es más que dudosa, por lo que no se emplean habitualmente ⁸². El índice de actividad histológica clásico y más extendido, el índice de Geboes (tabla 8), es una herramienta muy compleja y no validada, por lo que no se usa habitualmente en la práctica clínica y su empleo en ensayos clínicos se ve limitado. Recientemente, el propio grupo de Geboes ha actualizado y validado su propio índice haciéndolo más sencillo y reproducible (Índice de Geboes Simplificado)(tabla 9), comprobando una adecuada correlación con el primero y convirtiéndolo en una herramienta útil para su empleo en la práctica clínica y la investigación ⁸⁴. Por otra parte, al menos otros dos nuevos índices se han validado recientemente en nuestro medio demostrando buena correlación intra e inter observador, con buena reproducibilidad e incluso con correlación con el propio índice de Geboes; esto son los índices de Nancy (algoritmo 1) ⁸⁵ y el índice histopatológico de Robarts (tabla 10) ⁸⁶. A pesar de que todos estos índices tienden a simplificar la descripción de los hallazgos para favorecer su aplicabilidad y dotarlos de utilidad clínica, lo cierto es que parece no lo suficiente como para aplicarlos en la práctica clínica diaria. Por ello este trabajo pretende identificar realmente qué características histológicas tienen realmente impacto en la evolución y/o qué índice estaría dotado de mayor aplicabilidad.

2.1 OBJETIVOS

2.1.1 Objetivo Primario:

- Reconocer qué características histológicas predicen recaída endoscópica en el seguimiento.

2.1.2 Objetivos Secundarios:

- Determinar la prevalencia de actividad histológica en biopsias de pacientes con curación mucosa endoscópica.
- Evaluar si la profundidad en la remisión histológica se relaciona con alguna variable clínica, incluido hábito tabáquico, el tiempo de evolución de la enfermedad, el tiempo en remisión clínica, la Clasificación de Montreal o los diferentes tratamientos con los que se ha alcanzado o mantenido la remisión endoscópica.
- Evaluar la correlación entre los índices histológicos utilizados.
- Evaluar cuál de los diferentes índices validados es más útil en la práctica clínica como herramienta con valor pronóstico.
- Evaluar si existe evolución histológica a pesar de que no se objetive evolución clínica ni endoscópica.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional de cohortes retrospectivo cuyo objetivo es evaluar el grado de remisión histológica en los pacientes con curación endoscópica ya establecida y su impacto en el seguimiento según se objetivase o no recaída endoscópica futura. Para ello se incluyó una cohorte de pacientes con CU en seguimiento en la unidad de EII del Hospital Universitario Puerta de Hierro (HUPH) los cuales se sometieron a colonoscopias de cribado de cáncer colorrectal (CCR) entre marzo de 2009 y mayo 2016. El protocolo de cribado de CCR en el centro se basaba en la toma de biopsias aleatorizadas por tramos y de áreas sospechosas de displasia. Las biopsias recogidas se evaluaron por parte de patólogas pertenecientes al servicio de Anatomía Patológica del HUPH y los datos de la evolución clínica fueron recogidos de forma prospectiva en la historia clínica de los pacientes.

3.2 Criterios de selección

Los pacientes fueron seleccionados realizándose una búsqueda dirigida en agendas endoscopias destinadas a pacientes con EII.

Criterio de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con CU que tengan una colonoscopia con las siguientes características:
 - Índice de Mayo con puntuación cero.
 - Biopsias de áreas previamente afectadas, en remisión.
- Seguimiento clínico de al menos un año posterior a la colonoscopia con colonoscopia de control durante el seguimiento.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con seguimiento clínico posterior a la colonoscopia menor de un año.

Pérdidas en el seguimiento

- Pacientes que aun estando seguimiento en la unidad de EII de HUPH no tienen colonoscopia de control.

3.3 Variables del estudio

1. Características basales: edad, sexo y hábito tabáquico
2. Características de la enfermedad: Clasificación Montreal, fecha de diagnóstico, tiempo de evolución, tiempo en remisión clínica, tratamiento con 5-ASA, inmunosupresores, anti-TNF y corticoides previamente a la colonoscopia así como cuántos meses antes.
3. Fecha de colonoscopia
4. Evaluación de las biopsias y estadificación según el índice de Geboes Simplificado (tabla 9) y sus ítems de forma independiente (plasmocitosis basal, eosinófilos y neutrófilos en lámina propia, neutrófilos en el epitelio y daño epitelial), el índice de Nancy (fig 1), el índice Histopatológico de Robarts (tabla 10) y el grado de distorsión arquitectural.
5. Evolución, según se objetivase en la colonoscopia de seguimiento remisión o actividad endoscópica.
6. Actividad endoscópica en la colonoscopia de recaída según subíndice endoscópico de Mayo.

3.4 Métodos.

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con CU en seguimiento en la unidad de EII del HUPH. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HUPH.

Se recogieron las características basales de los pacientes y los datos de colonoscopias realizadas entre Marzo de 2009 y Mayo de 2016 de forma retrospectiva. Las colonoscopias se indicaron para cribado CCR y fueron realizadas por cuatro endoscopistas especialistas en EII. Las sucesivas colonoscopias en pacientes asintomáticos se indicaron según protocolo de cribado de CCR. Las colonoscopias se realizaron con endoscopios de la marca comercial Olympus GIF H180.

Las biopsias fueron analizadas por tres patólogas expertas en patología gastrointestinal, pertenecientes al servicio de Anatomía Patológica del HUPH. Se obtuvieron portaobjetos de todas las muestras teñidas con eosina y hematoxilina y descartándose displasia, se escogieron para el trabajo las biopsias con mayor daño histológico.

Se realizó posteriormente una recogida de datos en la historia clínica de forma prospectiva hasta el 1 de Julio de 2017 o aparición del evento, definido como actividad endoscópica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos recogidos se ha realizado usando SPSS 15.0 (SPSS software, SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). Las características basales de los pacientes se expresan mediante la media y la desviación estándar si son variables cuantitativas y mediante porcentajes si son variables cualitativas. Se realizó un análisis univariado de las variables, las variables cualitativas fueron comparadas mediante chi-cuadrado y test exacto de Fisher, y las cuantitativas mediante t-student. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

La supervivencia acumulada libre de recaída se estimó mediante el método de Kaplan-Meier sobre el principio de intención de tratar. En este análisis, consideramos los meses entre la colonoscopia en remisión y la recaída endoscópica, la prueba de log-rank se utilizó para las comparaciones entre grupos.

Los parámetros que fueron significativos en el análisis univariado se seleccionaron para la realización de un análisis multivariado mediante regresión de cox.

Las variables analizadas para establecer su posible relación con recaída en el seguimiento fueron el índice de Geboes simplificado y sus ítems de forma independiente (plasmocitosis basal, neutrófilos y eosinófilos en la lámina propia, neutrófilos en epitelio y daño epitelial) (tabla 8), el índice Nancy (algoritmo 1), el índice histopatológicos de Robarts (tabla 9), y el grado de distorsión arquitectural que se graduó en leve, moderado y grave.

Se estableció la correlación entre IGS, IN y el IHR mediante el coeficiente de correlación de Spearman, para ello el IGS fue codificado a una variable continua.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo de las características basales

Se revisó la historia clínica de 35 pacientes, hubo 3 pérdidas en el seguimiento por no tener colonoscopia de control, uno de los pacientes falleció por traumatismo craneoencefálico.

Se incluyeron 32 pacientes en el estudio, 21 (65,7%) eran varones y 11 (34,3%) mujeres. La edad media era de 55 años (Desviación Estándar 8,22). De los 32 pacientes, 23 (71,9%) tenían una enfermedad extensa, 7 pacientes (21,9%) afectación izquierda y dos pacientes (6,2%) proctitis. La media de evolución de la enfermedad era 24,8 años (DE 8,2). Sólo 3 (9,4%) eran fumadores, 13 (40,6%) ex fumadores y 16 (50%) no fumadores. Todos los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento de la colonoscopia, con una media de 38,5 meses (DE 37) en remisión clínica (tabla 11).

Doce (37,5%) de los 32 pacientes presentaron actividad endoscópica en el seguimiento, dos de ellos presentaron actividad endoscópica Mayo 1, cinco presentaron Mayo 2 y otros cinco pacientes Mayo 3. De los 12 pacientes, 5 (41,6%) manifestaron clínica que motivó la realización de colonoscopia y en los otros 7 (58,3%), la colonoscopia se indicó por cribado de CCR.

El tiempo de seguimiento medio fue de 56,4 meses (DE 25,8). Todos los pacientes tuvieron un seguimiento clínico de al menos un año tras la colonoscopia. La actividad endoscópica ocurrió tras una media de 44,5 meses (DE 25,1), y sólo dos pacientes (16,7%) la presentaron en el primer año de seguimiento.

Veintidós pacientes (68,8%) se realizaron una colonoscopia en el seguimiento, cinco pacientes (15,6%) se realizaron dos colonoscopias, dos pacientes (6,3%) se realizaron 3 colonoscopias, un paciente (3,1%) se realizó 4 colonoscopias y dos pacientes (6,3%) se realizaron 5 colonoscopias durante el seguimiento. Las colonoscopias de seguimiento en los pacientes asintomáticos se indicaron a los 34,7 meses (DE 24,2) de media con la indicación de continuar el cribado de cáncer colorrectal. En total 52 colonoscopias y sus respectivas biopsias fueron incluidas en el análisis.

Durante la realización de las colonoscopias, en 48 de los casos (92,3%), los pacientes estaban bajo tratamiento con 5-ASA oral, en dos casos (3,8%) tratamiento tópico, y en otros dos casos (3,8%) sin tratamiento. La media de tiempo bajo este tratamiento previo a las colonoscopias fue de 7,6 años (DE 7).

En cuanto a inmunosupresores, en 36 exploraciones (69,2%), los pacientes no habían recibido tratamiento previo con esta medicación y en 16 de ellas (30,8%) sí que habían recibido dicho tratamiento; en 9 colonoscopias de cinco pacientes diferentes, estos estaban en tratamiento previo con AZA. En 5 colonoscopias de tres pacientes

diferentes, con 6-MP y en 2 colonoscopias de dos pacientes diferentes con metotrexate. La media de tiempo en tratamiento previo con estos fármacos fue de 9,7 años (DE 5,5).

Sólo en 3 (5,8%) de las 52 colonoscopias, el paciente recibió anti-TNF, en los tres casos IFX. Las tres colonoscopias pertenecían a tres pacientes diferentes y estos estuvieron en tratamiento con IFX un media de 2,6 años (DE 1,5) previo a la exploración.

En dos colonoscopias (3,8%), los dos pacientes habían estado con corticoides orales hasta 12 y 3 meses antes de las mismas.

Los pacientes con varias colonoscopias en el seguimiento mantuvieron el mismo tratamiento en todas ellas.

Tabla 11. Características basales de los pacientes

EDAD	55 (DE 8,22)
MUJERES / HOMBRES	11 / 21
FUM / EX / NF ¹	3 / 13 / 16
CLASIFICACION MONTREAL E1/ E2/ E3	2 / 7 / 23
AÑOS EVOLUCIÓN ENFERMEDAD	24,8 (DE 8,2)
MESES EN REMISIÓN CLÍNICA	38,5 (DE 37)
Nº COLONOSCOPIAS POR PACIENTE	
1 / 2 / 3 / 4 / 5	22 / 5 / 2 / 1 / 2
5-ASA VO₂/ TOPICO / NO*	48 / 2 / 2
INMUNOSUPRESORES SI / NO*	16 / 36
ANTI-TNF SI / NO*	3 / 49
CORTICODES SI / NO*	2 / 50

¹ FUM: fumadores, EX: exfumadores, NF: no fumadores. 2 VO: vía oral *Tratamiento previo a las colonoscopias.

5.2 Prevalencia de actividad histológica en pacientes en remisión endoscópica.

Considerando actividad histológica un IGS ≥ 3.1 , la prevalencia de actividad histológica en pacientes en remisión endoscópica fue de 26,9%.

5.3 Diferencias entre pacientes con evolución favorable vs actividad endoscópica

5.3.1 Análisis univariado de características basales

En este caso se analizó el hábito tabáquico, la clasificación de Montreal, el tiempo de evolución de la enfermedad en años, la presencia de síntomas en los 12 meses previos, el uso de corticoides, 5-ASA, inmunosupresores y anti- TNF, y el número de meses en tratamiento previo con dichos fármacos (tabla 12). Únicamente el haber presentado clínica en los 12 meses previos predice de forma significativa la presencia de actividad endoscópica en el seguimiento ($OR=27$; $IC95\%$; 5,1-142,8).

Tabla 12. Análisis univariado de las características basales según evolución endoscópica.

	EVOL. FAVORABLE	ACT. ENDOSCÓPICA	P
Tabaco SI / NO	3 / 37	3 / 9	0,13
Montreal E1/E2/ E3	1 / 8 / 31	1 / 1 / 10	0,5
Tiempo de evolución enfermedad	25,9 años (DE 8,4)	23,2 años (DE 6,5)	0,3
Remisión clínica > 12m / < 12m	36 / 4	3 / 9	0,001
5-ASA SI/ NO	38 / 2	12 / 0	1
Tiempo en tratamiento con 5-ASA	90,9 meses (DE 80)	90,7 meses (DE 89)	0,9
INMUNOSUPRESORES SI/ NO	12 / 28	4 / 8	1
Tiempo en tratamiento con IMS	138 meses (DE 62)	82 meses (DE 56)	0,15
ANTI-TNF SI/ NO	2 / 38	1 / 11	0,56
Tiempo en tratamiento con ANTI-TNF	42 meses (DE 8,5)	11 meses	0,2

5.3.2 Análisis univariado de características histopatológicas

En el estudio histológico (tabla 13), 47 biopsias (90,4%) no presentaban plasmocitosis basal, sólo en 3 y 2 de ellas se halló plasmocitosis basal leve y moderada respectivamente. De las 47 biopsias sin plasmocitosis, en 35 de ellas (74,4%) el paciente presentó una evolución favorable, sin embargo en los 12 pacientes con evolución desfavorable tampoco se halló plasmocitosis basal en grado alguno. En nuestra muestra la presencia de plasmocitosis basal no predice actividad endoscópica en el futuro (p 0,6).

Se valoró además el grado de eosinofilia en lámina propia. En cuatro de los 12 pacientes con recaída en el seguimiento se encontró este hallazgo. Por otro lado 32 de las muestras (61,5%) con buena evolución no tenían eosinófilos en lámina propia. Con estos datos diríamos que la ausencia de estos sugiere una evolución favorable (VPN 80%), pero no de forma significativa (p 0,4).

En el estudio se identificaron 14 biopsias (26,9%) que presentaban neutrófilos en la lámina propia, de ellas 6 pacientes presentaron evolución desfavorable. Por otro lado, en 32 de las 38 biopsias sin neutrófilos en lámina propia el paciente presentó una evolución favorable. El análisis estadístico revela que la presencia de neutrófilos en lámina propia predice una evolución desfavorable de forma estadísticamente significativa (p 0,04).

En cuanto a la presencia de neutrófilos en epitelio, son datos similares a lo previo. Seis de los pacientes con evolución desfavorable presentaban dicho hallazgo en las biopsias. El análisis estadístico revela también que la presencia de neutrófilos en el epitelio predispone a una evolución desfavorable de forma estadísticamente significativa (p 0,04).

Valorado el daño epitelial, no se evidenció tal en 44 (84,6%) biopsias. De ellas, 34 tuvieron una evolución favorable. Por otro lado, sólo dos de los pacientes con daño epitelial presentaron un curso desfavorable. No se encontró significación estadística para la relación entre daño epitelial y actividad endoscópica futura (p 1).

En las biopsias de 11 de los 12 pacientes con recaída endoscópica se encontró algún grado de distorsión. De las 18 biopsias sin distorsión, 17 tuvieron una evolución favorable. Con estos datos, diríamos que la presencia de distorsión arquitectural predice actividad endoscópica en el seguimiento (p 0,039).

De las 52 biopsias, 38 biopsias (73,1%) presentaban un IGS igual a 1.0. De estas, 32 tuvieron una evolución favorable durante el seguimiento. En cuanto al 26,9% restante, presentaron un $IGS \geq 3.1$ y seis de ellos presentaron actividad endoscópica en el seguimiento. La presencia de un $IGS \geq 3.1$ predice recaída endoscópica en el futuro de forma estadísticamente significativa (p 0,04).

En cuanto a la graduación de las biopsias mediante el IN, 38 (73,1%) de las biopsias tuvieron una puntuación igual a cero, de ellas 32 presentaron una evolución favorable. Se le otorgaron puntuaciones de 2 y 3 a diez y cuatro biopsias respectivamente. De estos 14 pacientes con Nancy ≥ 2 , seis presentaron recaída durante el seguimiento. En el análisis la presencia de un Nancy ≥ 2 predice una evolución desfavorable (p 0,04).

Según el IHR, del total de biopsias, 38 (73,1%) tuvieron una puntuación menor de cinco. La máxima puntuación otorgada fue de 21 puntos el cual presentó una evolución favorable. De los 12 pacientes con actividad endoscópica, seis presentaron un ≥ 5 , por lo que se pudo establecer una significación estadística (p 0,04).

Por tanto, la presencia de neutrófilos en lámina propia y en epitelio, un IGS ≥ 3.1 , un IN ≥ 2 y IHR ≥ 5 ($OR= 4$; $IC95\%$; 1,1-15,8) así como la distorsión arquitectural ($OR= 8$; $IC95\%$; 1-67,8) son considerados factores de riesgo para la aparición de actividad endoscópica en el futuro.

Tabla 13. Análisis univariado de las características histopatológicas según evolución endoscópica.

	EVOL. FAVORABLE	ACT. ENDOSCÓPICA	P
Plasmocitosis basal SI/NO	5 / 35	0 / 12	0,6
Eosinófilos en lam propia SI/NO	8 / 32	4 / 8	0,4
Neutrófilos en lam propia SI/NO	6 / 32	6 / 6	0,04
Neutrófilos en epitelio SI/NO	6 / 32	6 / 6	0,04
Daño epitelial SI/NO	10 / 34	2 / 10	1
Distorsión arquitectural SI/NO	23 / 17	11 / 1	0,039
IGS < 3.1 / IGS ≥ 3.1	6 / 32	6 / 6	0,04
IN < 2 / IN ≥ 2	6 / 32	6 / 6	0,04
IHR < 5 / IHR ≥ 5	6 / 32	6 / 6	0,04

5.3.3 Análisis de supervivencia de características histopatológicas

Se realizó análisis de supervivencia con $IGS \geq 3.1$ por incluir la presencia de neutrófilos en lámina propia y epitelio, con distorsión arquitectural y con la asociación de ambas.

Con respecto al IGS, en la figura 1 se observa como sólo un 30% de aquellos pacientes que tenían un $IGS \geq 3.1$ se encontraban libres de recaída endoscópica al cabo de 60 meses.

En el caso de la distorsión arquitectural, a los 75 meses aproximadamente sólo el 30% de los pacientes que presentaban dicha característica en sus biopsias se mantenían libres de recaída endoscópica. (fig 2).

Se asoció un $IGS \geq 3.1$ a distorsión arquitectural, y a los 75 meses sólo el 20% de los pacientes que presentaban ambas características histológicas permanecían libres de recaída endoscópica (fig 3).

Figura 1. Tiempo libre de recidiva endoscópica según el índice de Geboes simplificado.

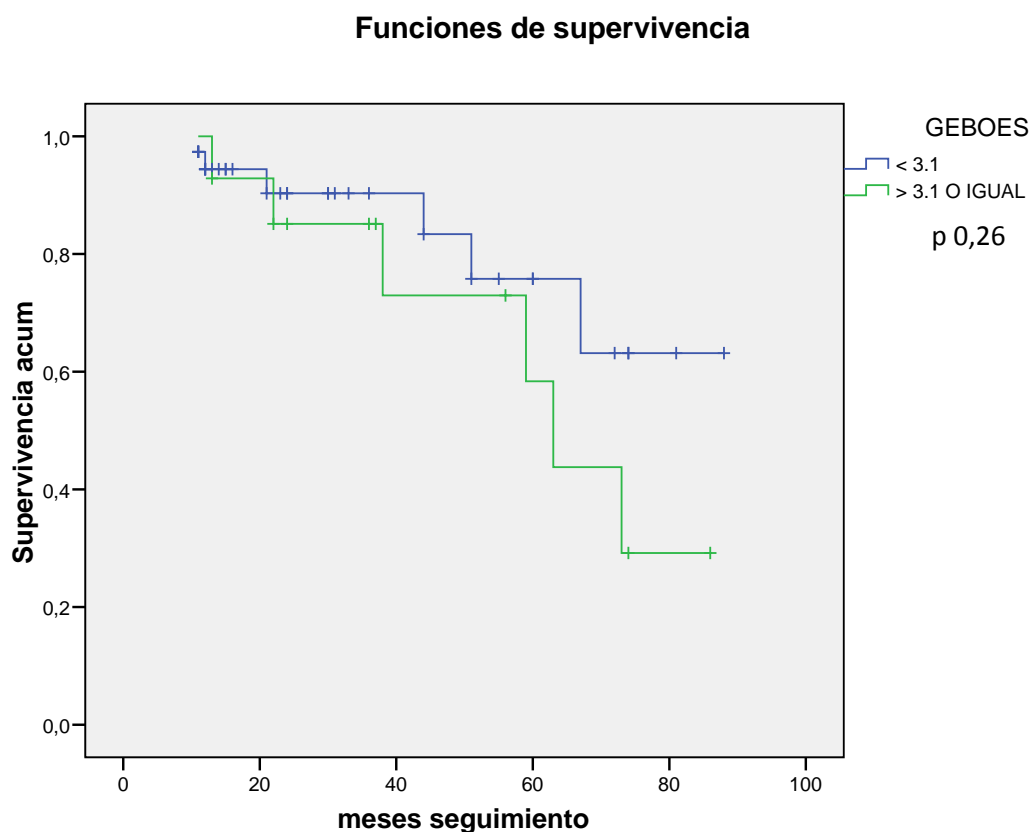


Figura 2. Tiempo libre de recidiva endoscópica según distorsión arquitectural.

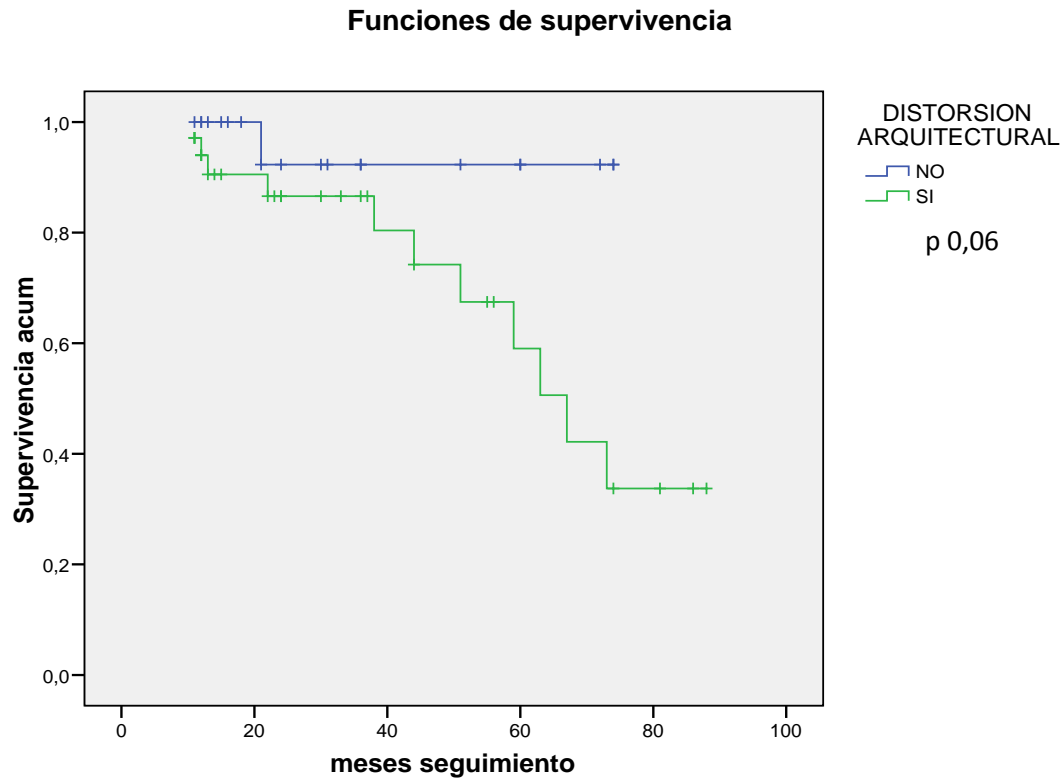
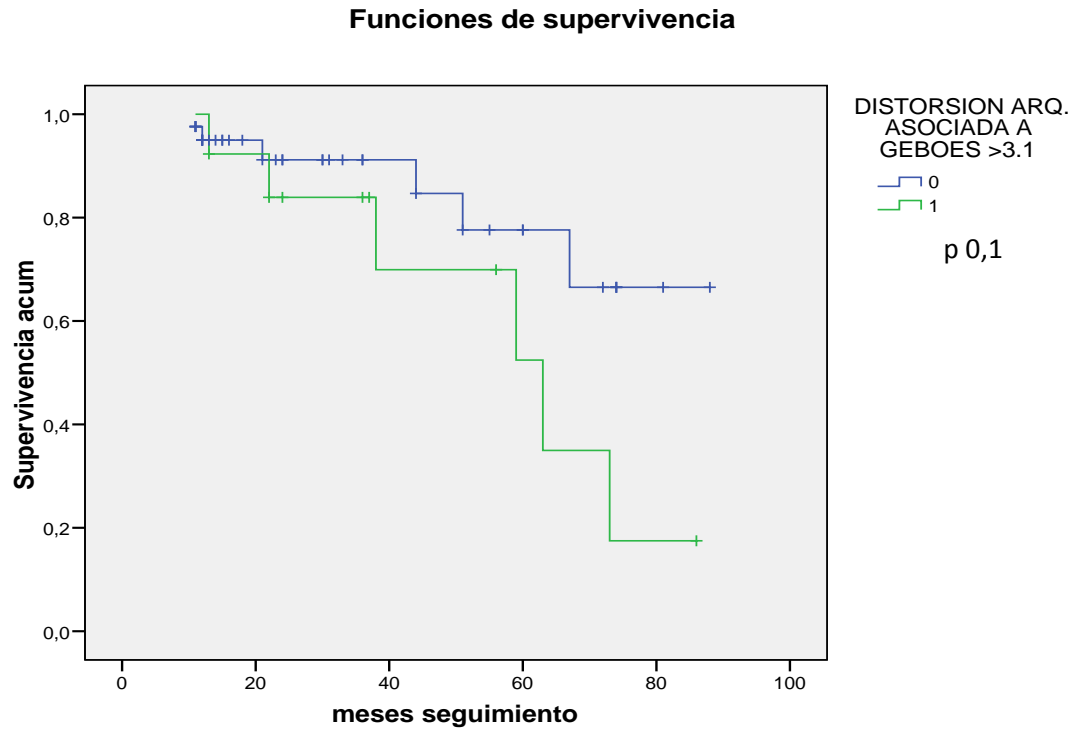


Figura 3. Tiempo libre de recidiva endoscópica según distorsión arquitectural asociada IGS ≥ 3.1 .



5.3.4 Análisis multivariado

Se realizó un análisis multivariado mediante regresión de cox en el que se incluyeron las variables histológicas que habían sido significativas en el análisis univariado: neutrófilos en lámina propia, neutrófilos en epitelio, distorsión arquitectural, el IGS ≥ 3.1 (por incluir por definición neutrófilos en epitelio y en lámina propia y tener una correlación casi perfecta con el IN y IHR) asociado a remisión clínica menor a 12 meses y la distorsión arquitectural asociada también remisión clínica menor a 12 meses.

En el análisis multivariado, la presencia de ninguna de las variables histopatológicas aisladas pudo considerarse como factor de riesgo de forma significativa pero, la distorsión arquitectural asociada a remisión clínica menor a 12 meses sí resultó ser un factor de riesgo de recaída endoscópica futura (tabla 14).

Tabla 14. Análisis multivariado de las características histopatológicas en recaída endoscópica.

Neutrófilos en lámina propia	<i>HR 2,2 (IC95%: 0,3-15,9)</i>
Neutrófilos en epitelio	<i>HR 2,2 (IC95%: 0,3-15,9)</i>
Distorsión arquitectural	<i>HR 2,4 (IC95%: 0,2-26,4)</i>
IGS ≥ 3.1 asociado a remisión clínica < 12m	<i>HR 0,2 (IC95%: 0,15-2,3)</i>
Dist. arquitectural asociada a remisión clínica < 12m	<i>HR 6,5 (IC95%: 1,1-39,6)</i>

5.4 Diferencias entre biopsias con mayor o menor grado histológico

5.4.1 Análisis univariado y multivariado de características basales

Se analizó si alguna de las características basales del paciente se relacionaba con mayor grado histológico en las biopsias considerado como IGS ≥ 3.1 . Se analizaron las siguientes variables: hábito tabáquico, clasificación de Montreal, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo en remisión clínica menor a 12 meses, tratamiento previo con 5-ASA, inmunosupresores y anti-TNF, y número de meses previos en tratamiento con 5-ASA, inmunosupresores y anti-TNF. De todas las variables analizadas sólo un tiempo de remisión clínica menor a 12 meses y haber estado un menor número de meses en tratamiento con 5-ASA, pudo asociarse a mayor grado histológico de forma significativa (tabla 15).

Tabla 15. Análisis univariado de las características basales según grado histológico.

	IGS < 3.1	IGS ≥ 3.1	P
Tabaco SI / NO	3 / 35	3 / 11	0,35
Montreal E1/E2/E3	1 / 7 / 30	1 / 2 / 11	0,73
Tiempo de evolución enfermedad	24,5 años (DE 7,7)	27,4 años (DE 8,8)	0,29
Remisión clínica > 12m / < 12m	32 / 6	7 / 7	0,012
5-ASA SI/NO	36 / 2	14 / 0	1
Tiempo en tratamiento con 5-ASA	109 meses (DE 91)	55 meses (DE 49)	0,013
INMUNOSUPRESORES SI/NO	14 / 24	2 / 12	0,17
Tiempo en tratamiento con IMS	124 meses (DE 68)	120 meses (DE 51)	0,9
ANTI-TNF SI/NO	2 / 36	1 / 13	1
Tiempo en tratamiento con ANTI-TNF	42 meses (DE 8,5)	11 meses	0,2

En el análisis multivariado mediante regresión de cox en el que se incluyeron las dos variables que resultaron significativas en el análisis univariado, sólo la remisión clínica menor a 12 meses resultó ser factor de riesgo para presentar daño histológico definido como $IGS \geq 3.1$ (tabla 16).

Tabla 16. Análisis multivariado de las características basales en presencia de daño histológico.

Tiempo remisión clínica < 12m	<i>HR 6,8 (IC95%: 1,8-25,6)</i>
Tiempo en tratamiento 5-ASA	<i>HR 1 (IC95%: 0,99-1,1)</i>

5.5 Correlación entre índices

Se realizó un análisis de correlación entre los tres índices analizados en las biopsias. La correlación entre los tres se estableció mediante el índice de correlación de Spearman. Entre IGS e IN fue de 0,96; entre IGS e IHR fue de 0,97; y entre IN e IHR fue de 0,99; lo que supone una correlación casi perfecta en los tres casos.

5.6 Evolución histológica

De los 32 pacientes incluidos en el análisis, 10 (31,3%) tenían dos o más colonoscopias con biopsias en el seguimiento. Evaluando la actividad histológica de estos pacientes, se observó que la mayoría presentaban características similares en las biopsias de exploraciones sucesivas. De los diez, ocho tuvieron una evolución favorable y los otros dos presentaron recaída endoscópica en el seguimiento. Estos dos pacientes con recaída endoscópica ya presentaban factores de riesgo histológico (neutrófilos en lámina propia, en epitelio, distorsión arquitectural, $IGS \geq 3.1$ y $IN \geq 2$) en la primera colonoscopia realizada, pero la recaída no llegó hasta 4 y 7 años después.

DISCUSIÓN

6. DISCUSION

Mucho se ha hablado de la curación mucosa entendida como remisión endoscópica, por asociarse directamente con mayores tasas de remisión clínica y remisión clínica libre de corticoides así como menores tasas de colectomía. Sin embargo es probable que la remisión endoscópica no sea realmente la remisión profunda que se esperaba y que en un futuro próximo tal concepto se atribuya realmente a remisión histológica^{87,88}. Esta se define principalmente como la ausencia erosiones, úlceras, abscesos crípticos, neutrófilos en epitelio y/o en lámina propia o IG < 3.1^{67,74,90,91} y existen ya varios estudios en los que se ha analizado la actividad histológica y la actividad endoscópica como factores de riesgo para recaída clínica, identificándose la primera como el principal factor de riesgo^{67,87,92}.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar el riesgo de recaída, entendida como actividad endoscópica, en pacientes en remisión clínica y endoscópica (definida como subíndice endoscópico de Mayo 0) basándonos únicamente en la actividad histológica.

En nuestro estudio, la prevalencia de actividad histológica en pacientes en remisión endoscópica fue del 26,9%, similar a la de estudios previos^{79,87,91,93}.

La tasa de recaída endoscópica fue de 37,5%, y si entendemos esta como recaída de la enfermedad, es similar a la tasa recogida en el estudio español de Calataf y cols con una tasa de recaída clínica del 33%⁹³. Algo menor fue la del estudio realizado por Universidad de Chicago cuya tasa de recaída clínica fue del 25%⁸⁷. En nuestro caso la media de seguimiento fue de 56,4 meses, mientras que el estudio americano tuvo un tiempo de seguimiento de 22 meses, hecho que quizás pueda explicar las diferencias.

A pesar de que casi todos los trabajos relacionan la actividad histológica con recaída clínica, en nuestro trabajo creímos que la verdadera asociación debería demostrarse con la presencia de actividad endoscópica en el seguimiento, ya que es un criterio completamente objetivo y además la ausencia de síntomas en estos pacientes no siempre se relaciona con ausencia de enfermedad. De hecho en nuestro trabajo menos de la mitad de los pacientes presentó clínica que motivó la colonoscopia y casi en el 60% de los pacientes la actividad endoscópica se objetivó en colonoscopias de cribado.

Sólo hemos encontrado un estudio en el que se identificase la presencia de actividad endoscópica como recaída, y en este caso Jauregui-Amenazaga y cols no consiguieron demostrar dicha asociación, probablemente porque el periodo de seguimiento fue sólo de un año⁹⁰.

En referencia a las características basales, la remisión clínica menor a 12 meses fue el único factor de riesgo con significación estadística. Dentro del análisis de las características histológicas, la presencia de neutrófilos en lámina propia, en epitelio y la distorsión arquitectural fueron en nuestra experiencia identificados como factores de riesgo para la predicción de actividad endoscópica de forma significativa en el

análisis univariado. Datos similares se han hallado en estudios previos, donde la actividad inflamatoria aguda y la remisión clínica <12 meses, han sido los principales factores de riesgo de recaída clínica ⁹³. Ya en 1991, Riley demostró que la microinflamación aguda se relacionaba con el desarrollo de recaída ⁷⁴. En 2011, Azad y cols también demostraron que los neutrófilos en lámina propia se asociaban a recaída de forma significativa ⁸⁹, hecho comprobado posteriormente en un metaanálisis más reciente ⁷⁹. En el análisis multivariado, sólo la distorsión arquitectural asociada a remisión clínica menor a 12 meses fue significativa. No se pudo establecer significación estadística con el IGS ≥ 3.1 asociado a remisión clínica menor a 12 meses, sin embargo el estudio catalán de Calafat y cols, sí que demostraron la asociación de inflamación aguda y remisión clínica menor a 12 meses precedía recaída futura de forma significativa. En nuestro caso, este hecho se deba probablemente al pequeño tamaño muestral y al bajo número de eventos.

A la vista de nuestros resultados puede parecer que la localización de los neutrófilos ya sea sólo en lámina propia, asociado o no a neutrófilos en epitelio no explica diferencias a lo hora de recaída. Esta teoría también apoyada por los creadores del IN ⁸⁵ se rebate en otros tantos estudios en los que sí que se hace diferencia entre las localizaciones de los neutrófilos. Además este hecho es principalmente relevante a la hora de aplicar el IG, ya que sólo a partir de IG ≥ 3.1 , lo que implica la presencia de neutrófilos en lámina propia y en epitelio, se relaciona con recaída clínica futura ⁷⁹. Desgraciadamente en nuestro trabajo, los seis pacientes con recaída endoscópica que tenían neutrófilos en lámina propia, presentaban a su vez neutrófilos en epitelio, por lo que no se ha podido establecer la diferencia.

La presencia de eosinófilos en lámina propia es otro de los factores de riesgo identificados en la literatura, especialmente en casos en los que se objeive un infiltrado intenso, como así se exponía en el trabajo de Zazos y cols ⁹⁴. En nuestro caso, la mayoría de las biopsias que presentaron infiltrado eosinófilico lo hicieron en grado leve por lo que no se pudo establecer esta asociación de forma significativa aunque la ausencia de estos sí predisponía a una evolución favorable con un VPN aceptable.

En cuanto a la plasmocitosis basal, en nuestro trabajo no se pudo demostrar la asociación, principalmente porque ninguno de los pacientes con recaída en el seguimiento presentó dicha característica en las biopsias. Aunque tradicionalmente se ha establecido la plasmocitosis basal como factor de riesgo de recaída por autores como Bitton y Bessissow ^{88,95}, al igual que este trabajo, otros estudios tampoco han podido demostrar esa asociación por la baja prevalencia de esta característica en las biopsias ^{79,93} por lo que es probable que la ausencia de plasmocitosis basal por sí sola, no sea una característica útil a la hora de predecir remisión histológica libre de recaída.

Consideramos relevante la asociación entre distorsión arquitectural y actividad endoscópica. Varios trabajos han evaluado la presencia de cambios crónicos inflamatorios y/o distorsión arquitectural sin establecerse ninguna asociación con

recaída futura ^{74,89}. En el trabajo de Calafat y cols, se evaluó la presencia de cambios inflamatorios crónicos y su asociación con recaída clínica sin llegar a una significación estadística ⁹³. Por otro lado, son pocos los trabajos que sí consiguen demostrar asociación estadística con recaída clínica, en concreto en el trabajo de Feagins y cols la distorsión moderada o grave se relacionó con recaída clínica a los 6 y 12 meses ⁹⁶. Además, en el estudio reciente de la Universidad de Chicago que comparó los pacientes que presentaban una normalización completa de las biopsias frente a los que mantenían cambios quiescentes, demostró que los primeros se mantenían más libres de recaída de forma estadísticamente significativa ⁸⁷.

De todo lo explicado sobre las características histológicas, en nuestra experiencia diríamos que la presencia de neutrófilos en lámina propia, en epitelio y la distorsión arquitectural, son tres características a tener en cuenta como factores de riesgo de recaída, y por tanto con implicaciones en la práctica clínica ya que estos pacientes deberían seguir estando bajo estrecho control médico aun estando en remisión endoscópica. En cuanto a los eosinófilos en lámina propia y la plasmocitosis basal, guiándonos por la literatura sí es cierto que son factores de riesgo establecidos, sin embargo este trabajo no ha podido confirmar este hecho; en el caso de eosinófilos por ser un infiltrado en grado leve en las biopsias, y en la plasmocitosis basal por su nula presencia en ellas.

En cuanto a los índices, se estableció que un IGS ≥ 3.1 , un IN ≥ 2 y un IHR ≥ 5 , eran útiles como puntos de corte para predecir actividad endoscópica en el futuro de forma estadísticamente significativa en el análisis univariado.

Que el IGS ≥ 3.1 es factor de riesgo, es un hecho que parece estar ya ampliamente estandarizado ya que son numerosos los estudios que han relacionado IG ≥ 3.1 con recaída clínica ^{67,88,89,97} no existiendo en la literatura ningún trabajo que relacionase IGS ≥ 3.1 o IG ≥ 3.1 con recaída endoscópica.

El IN ha sido utilizado también para graduar el daño histológico en nuestra muestra. A pesar de haber sido validado en 2015, no hay estudios previos en lo que se haya fijado un punto de corte que prediga recaída clínica como en el caso del IG. En nuestro trabajo se tomó como tal el grado 2, definido como la presencia de actividad inflamatoria aguda leve sin presencia de úlceras. Con este punto de corte, IN ≥ 2 predice de forma significativa la presencia de actividad endoscópica en el futuro. De acuerdo con los autores Marchal-Bressenot y cols, creemos que el IN es el índice más útil, sencillo y aplicable a la práctica clínica diaria por la alta correlación inter e intra-observador ⁸⁵ y por valorar de forma sencilla la presencia de inflamación aguda definida como neutrófilos en lámina propia, en nuestra opinión uno de los ítems histopatológicos más sencillos para reconocer actividad histológica en pacientes en remisión endoscópica. Sin embargo echamos en falta mención a la distorsión arquitectural, no evaluada en ninguno de los 5 niveles.

Al igual que IN, con el IHR tampoco existen estudios que apliquen dicho índice como predictor de recaída futura. En nuestra muestra utilizamos 5 puntos como punto de corte, ya que esto implica tener al menos neutrófilos en lámina propia. Con este punto de corte se llegó a establecer una significación estadística.

La correlación entre los tres índices fue casi perfecta en las tres comparaciones. En los trabajos de validación de IN y IHR el coeficiente de correlación con el IG fue de $> 0,9$ y $0,84$ respectivamente, datos equiparables a nuestro trabajo ^{85,86}. No hemos encontrado ningún estudio en el que se correlacione el IN y el IHR para comparar, sin embargo dada la excelente correlación se podría recomendar cualquiera de los tres a la hora de definir la actividad histológica.

Según nuestra experiencia los tres índices son útiles a la hora de graduar la actividad histológica en las biopsias. Sin embargo, teniendo especialmente en cuenta la opinión de las patólogas encargadas del análisis, el IN ha resultado ser el más sencillo de obtener. No se calcula mediante fórmula y no es preciso tener especial cuidado a la hora de orientar las biopsias, ya que no influye la localización de los neutrófilos. Además al evaluar criterios histopatológicos generales, no precisa de patólogos expertos en EII para calcularlo que le aporta mayor fiabilidad que al resto.

La principal limitación del estudio es su carácter retrospectivo y el pequeño tamaño muestral ya que debido a la introducción de la pancromoendoscopia como método de cribado, no se disponen de biopsias aleatorizadas de todos los segmentos colónicos como antiguamente, clave para nuestro trabajo. Esto ha provocado la falta de significación estadística en el análisis multivariado y en las curvas de supervivencia, que aun así han resultado útiles a la hora de marcar una tendencia.

Dentro de las fortalezas cabe destacar que la recogida de datos se ha llevado a cabo en un hospital terciario ampliamente familiarizado con pacientes con EII, lo que ha facilitado la estandarización de criterios clínicos, endoscópicos y anatomopatológicos.

Con todo lo analizado y expuesto previamente, el grado de actividad histológica en las biopsias de los pacientes con CU en remisión puede ser de gran utilidad a la hora de establecer el pronóstico de la enfermedad. La prevalencia de actividad histológica cercana al 30% en pacientes con curación mucosa, indica que existen pacientes que realmente no han alcanzado la remisión profunda esperada y es por tanto aquellos en los que debemos prestar atención a una posible recaída en el futuro. Por otro lado, el conocer el grado de remisión histológica puede servirnos a la hora de desescalar tratamientos o incluso ampliar el intervalo de cribado de cáncer colorrectal en aquellos pacientes en remisión profunda. Es probable que en el futuro la FDA (Food and Drugs Administration) requiera documentación acerca de la remisión histológica como objetivo en ensayos clínicos futuros ⁹⁸. Es por ello que aunque el reto terapéutico de alcanzar la remisión histológica sea sólo aplicable a algunos de nuestros pacientes, este objetivo debe estar en la mente de los clínicos e incorporarse a la práctica clínica la colonoscopia con toma de biopsias para el análisis del grado histológico.

Dado que algunas de las características histopatológicas son ya factores de riesgo establecidos, probablemente en el futuro su análisis deba de ser incorporado a la práctica clínica diaria. Para ello, aunque el IG sea el índice más extendido en los ensayos clínicos, creemos que el IN es realmente el más útil y aplicable en el día a día.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- En nuestro estudio la prevalencia de actividad histológica en pacientes con remisión endoscópica fue del 26,9%.
- La recaída endoscópica durante el seguimiento se produjo en el 37,5% de los pacientes.
- El único marcador clínico predictor de recaída endoscópica fue la presencia de clínica en los 12 meses previos a la colonoscopia.
- Las características histológicas que se relacionaron de forma estadísticamente significativa con recaída endoscópica posterior fueron: la presencia de neutrófilos en lámina propia, en epitelio y la distorsión arquitectural.
- La recaída endoscópica se predijo significativamente por un índice Geboes Simplificado ≥ 3.1 , un índice de Nancy ≥ 2 y un índice Histopatológico de Robarts ≥ 5 .
- La correlación ha sido casi perfecta entre el índice Geboes Simplificado, índice de Nancy e índice Histopatológico de Robarts.
- En nuestra experiencia recomendamos el empleo del índice de Nancy para la determinación de actividad histológica en la práctica clínica diaria. Es el que tiene mayor aplicabilidad ya que se basa en conceptos histopatológicos generales (infiltrado inflamatorio crónico, infiltrado inflamatorio agudo y presencia de úlceras) por lo que puede ser utilizado por patólogos no expertos en EII aportando mayor fiabilidad, no precisa de fórmula para su cálculo y no precisa de orientación de las biopsias por no hacer distinción en la posición del infiltrado inflamatorio.
- La remisión histológica es la que debe definir realmente la remisión profunda en los pacientes con CU en remisión endoscópica. Alcanzar este objetivo, limitado probablemente a un grupo de pacientes, servirá como marcador fiable de buen pronóstico, lo que supondrá importantes implicaciones en el manejo terapéutico y de seguimiento en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. REVIEW ARTICLE A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease ☆. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(5):341-348.
2. Kirsner JB, Klotz U. *Origins and Directions of Inflammatory Bowel Disease: Early Studies of the "nonspecific"; Inflammatory Bowel Diseases*. Kluwer Academic Publishers; 2001.
3. Fielding JF. "Inflammatory" bowel disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6461):47-48.
4. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol*. 2001;7(2):175-184.
5. Bargen JA, Barker NW. Extensiver arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med*. 1936;58(1):17.
6. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-1048.
7. BEAN RH. The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. *Med J Aust*. 1962;49(2):592-593.
8. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J*. 1974;4(5945):627-630.
9. Kirsner JB. Inflammatory bowel diseases: from the mystical to the cellular and now the molecular. *World J Gastroenterol*. 2005;11(26):4127-4128.
10. Sack DM, Peppercorn MA. Drug therapy of inflammatory bowel disease. *Pharmacotherapy*. 3(3):158-176.

11. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-1255.e8.
12. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-1338.
13. Im JP, Ye BD, Kim YS, Kim JS. Changing treatment paradigms for the management of inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med*. 2018;33(1):28-35.
14. Lakatos P-L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6102-6108.
15. da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9458-9467.
16. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: The ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588-597.
17. Marín-Jiménez I, Saro C, Díaz V, Acosta MB, Gómez-García M, Casbas AG. Epidemiology and hospital resources use in the treatment of ulcerative colitis at gastroenterology units in Spain (EPICURE study). *Drugs Context*. 2018;7:212505.
18. Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93(1):9-20.
19. Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, et al. Epidemiology and temporal trends (2000–2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1.

20. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Carrera-Alonso E, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(11):768-772.
21. Rodrigo L, Riestra S, Niño P, et al. A population-based study on the incidence of inflammatory bowel disease in Oviedo (Northern Spain). *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96(5):296-305.
22. Fernández A, Hernández V, Martínez-Ares D, et al. Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(9):534-540.
23. Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, et al. [High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study]. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(3):111-116.
24. Cosnes J, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *YGASt.* 2011;140(6):1785-1794.e4.
25. Abdo YZ. Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. 2017;16(1):30-36.
26. Iborra M, Beltrán B, Nos P. Nuevos conocimientos en genética y enfermedad inflamatoria intestinal. ¿alguna utilidad práctica? *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(9):591-598.
27. Ordás I, Eckmann L, Sandborn WJ, et al. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012;380(380):1606-1619.
28. De Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: An integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017.
29. Barreiro-de Acosta M, Alvarez Castro A, Souto R, Iglesias M, Lorenzo A, Dominguez-Muñoz JE. Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(6):566-569.

30. Cioffi M, Rosa A De, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(1):13-22.
31. Oland R, Ndersson EA, Unnar G, et al. APPENDECTOMY AND PROTECTION AGAINST ULCERATIVE COLITIS. *N Engl J Med.* 2001;808(11).
32. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):171-176.
33. Klement E, Cohen R V, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(5):1342-1352.
34. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J, et al. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1588-1594.
35. Schultz M, Butt AG. Is the north to south gradient in inflammatory bowel disease a global phenomenon? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(4):445-447.
36. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe — An ECCO-EpiCom study. *J Crohn's Colitis.* 2014;8(7):607-616.
37. Shen Z-H, Zhu C-X, Quan Y-S, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol.* 2018.
38. Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014;63(8):1275-1283.

39. Varela E, Manichanh C, Gallart M, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(2):151-161.
40. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756-1770.
41. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis.* 2012;6(10):965-990.
42. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(4):431-440.
43. Hoie O, Wolters FL, Riis L, et al. Low Colectomy Rates in Ulcerative Colitis in an Unselected European Cohort Followed for 10 Years. *Gastroenterology.* 2007;132(2):507-515.
44. Jess T, Loftus E V., Velayos FS, et al. Risk of Intestinal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study From Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2006;130(4):1039-1046.
45. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis.* 2017:1-24.
46. Manual Práctico 6ª edición conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal.
47. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. *J Crohn's Colitis.* 2017:649-670.

48. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2218-2224.
49. Guardiola J, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, et al. Fecal Level of Calprotectin Identifies Histologic Inflammation in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical and Endoscopic Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1865-1870.
50. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2013.
51. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(12):982-1018.
52. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-1629.
53. Travis SPL, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012;61(4):535-542.
54. Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E, Salemme M, Bassotti G, Villanacci V. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2013;45:969-977.
55. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. January 2018.
56. Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, et al. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity More Accurately Reflects Clinical Outcomes and Long-term Prognosis than the Mayo Endoscopic Score. *J Crohns Colitis*. 2016;10(3):286-295.
57. Xie T, Zhang T, Ding C, et al. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterol Rep*. 2018;6(1):38-44.

58. Patil DT, Moss AC, Odze RD. Role of Histologic Inflammation in the Natural History of Ulcerative Colitis.
59. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016.
60. Brown SR, Coviello LC. Extraintestinal Manifestations Associated with Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin North Am*. 2015;95(6):1245-1259.
61. Dubinsky MC. Reviewing treatments and outcomes in the evolving landscape of ulcerative colitis. *Postgrad Med*. 2017;129(5):538-553.
62. Baumgart DC, MacDonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. In: Baumgart DC, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. July,2008.
63. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroid Therapy. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1841-1845.
64. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909-1915.
65. Peyrin L, Biroulet -, Bressenot A, Kampman W. Histologic Remission: The Ultimate Therapeutic Goal in Ulcerative Colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:929-934.e2.
66. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(2):763-786.
67. Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, et al. Histology Grade Is Independently Associated With Relapse Risk in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical Remission: A Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):685-690.

68. Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, et al. Evaluation of the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis According to the Degree of Mucosal Healing (Mayo 0 vs 1): A Longitudinal Cohort Study. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(1):13-19.
69. Carvalho PB, De Castro FD, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Mucosal healing in ulcerative colitis - when zero is better. *J Crohn's Colitis*. 2016;20-25
70. Korelitz BI, Sommers SC. Response to drug therapy in Crohn's disease: evaluation by rectal biopsy and mucosal cell counts. *J Clin Gastroenterol*. 1984;6(2):123-127.
71. Korelitz BI. Mucosal healing as an index of colitis activity: Back to histological healing for future indices. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(9):1628-1630.
72. Rogler G, Vavricka S, Schoepfer A, Lakatos PL. Mucosal healing and deep remission: what does it mean? *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7552-7560.
73. Boal Carvalho P, Cotter J. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: A Comprehensive Review. *Drugs*. 2017;77(2):159-173.
74. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*. 1991;32(2):174-178.
75. Mosli MH, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Histologic Evaluation of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(3):564-575.
76. Truelove SC. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone. *Br Med J*. 1956;2(5004):1267-1272.
77. Travis SPL, Higgins PDR, Orchard T, et al. Review article: defining remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(2):113-124.
78. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an Independent Risk Factor for Colonic Neoplasia in Patients with Ulcerative Colitis: a Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1-21.

79. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1692-1701.
80. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Herd ME, Dutt S, Turnberg LA. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulfasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1988;94(6):1383-1389.
81. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of Ulcerative Colitis with a Humanized Antibody to the $\alpha_4\beta_7$ Integrin. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2499-2507.
82. Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. May, 2017.
83. Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*. 2000;47:404-409.
84. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, et al. A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis*. 2016;11(3):jjw154.
85. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, et al. Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut*. 2017;66:43-49.
86. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut*. 2017;66(1):50-58.
87. Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, et al. Histologic Normalization Occurs in Ulcerative Colitis and Is Associated With Improved Clinical Outcomes.
88. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, et al. Prognostic Value of Serologic and Histologic Markers on Clinical Relapse in Ulcerative Colitis Patients With Mucosal Healing. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1684-1692.

89. Azad S, Sood N, Sood A. Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17(3):194-198.
90. Jauregui-Amezaga A, López-Cerón M, Aceituno M, et al. Accuracy of Advanced Endoscopy and Fecal Calprotectin for Prediction of Relapse in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(7):1187-1193.
91. Bryant R V, Burger DC, Delo J, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut*. 2016;65(3):408-414.
92. Frieri G, Galletti B, Di Ruscio M, et al. The prognostic value of histology in ulcerative colitis in clinical remission with mesalazine. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(10):749-759.
93. Calafat M, Lobatón T, Hernández-Gallego A, et al. Acute histological inflammatory activity is associated with clinical relapse in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Dig Liver Dis*. 2017;49:1327-1331.
94. Zazos P, Patsiaoura K, Nakos A, et al. Severe eosinophilic infiltration in colonic biopsies predicts patients with ulcerative colitis not responding to medical therapy. *Color Dis*. 2014;16(12):O420-O430.
95. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120(1):13-20.
96. Feagins LA, Melton SD, Iqbal R, Dunbar KB, Spechler SJ. Clinical Implications of Histologic Abnormalities in Colonic Biopsy Specimens from Patients with Ulcerative Colitis in Clinical Remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1477-1482.
97. Li C-Q, Liu J, Ji R, Li Z, Xie X-J, Li Y-Q. Use of confocal laser endomicroscopy to predict relapse of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:45.

98. Fda, Cder, Mccrayk. Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints Guidance for Industry.

ANEXO I

9. ANEXO I

Tabla 1. Índice TRUELOVE-WITS MODIFICADO.

Puntuación	1 punto	2 puntos	3 puntos
Nº deposiciones/día	< 4	4-6	> 6
Sangre en heces	-	+	+++
Frecuencia cardíaca (lpm)	< 80	80-100	> 100
Temperatura	< 37°C	37-38°C	> 38°C
Hemoglobina (g/l)	>12	10-12	< 10
VSG (mm/h)	< 15	15-30	> 30
Leucocitos	< 10000	10-13000	> 13000
Potasio	>3,8	3-3,8	< 3
Albúmina (g/l)	>33	30-32	< 30

Índice de TRUELOVE-WITS MODIFICADO (COLITIS ULCEROSA)

Inactivo: < 11 / Brote leve: 11-15 / Brote moderado: 16-21 / Brote grave > 21

Tabla 2. Índice de MAYO

Variable		Puntuación
Frecuencia defecatoria	Normal	0
	1-2 deposiciones más de lo habitual	1
	3-4 deposiciones al día más de lo habitual	2
	> de 4 deposiciones más de lo habitual	3
Sangrado rectal	Ninguno	0
	Hilos hemáticos en heces en menos de la mitad de las deposiciones	1
	Sangrado visible mezclado con las heces en la mayoría de las deposiciones	2
	Rectorragia sin heces	3
Apariencia endoscópica mucosa	Normal o inactiva	0
	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)	1
	Enfermedad moderada (eritema marcado, desaparición patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
	Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración)	3
Valoración médica	Normal	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3

Tabla 3. *Simple Clinical Colitis Activity Index*

<i>Variable</i>		<i>Puntuación</i>
Número deposiciones diurnas	1-3	0
	4-6	1
	7-9	2
	> 9	3
Número deposiciones nocturnas	1-3	1
	4-6	2
Urgencia defecatoria	No	0
	Inmediatez	1
	Incontinencia	2
Sangre en las heces	No	0
	Ocasional	1
	Franca	2
Estado general	Bueno	0
	Regular	1
	Malo	2
	Muy malo	3
	Terrible	4
Complicaciones extraintestinales	Cada manifestación	1

Tabla 4. Criterios Lennar-Jonnes

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Rectorragias • Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento) • Dolor abdominal • Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos • Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable • Exudado o ulceraciones • Hemorragia al roce o espontánea • Pseudopólipos y pólipos • Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto
Criterios anatómo-patológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes • Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide

Tabla 5. Subíndice endoscópico de MAYO



Tabla 6. UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)

Descripción de lesiones	Escala de puntos	Definición
Patrón vascular	Normal (0) Pérdida focal (1) Ausencia completa (2)	Patrón normal con arborización capilar clara Patrón vascular parcheado Ausencia de patrón vascular
Hemorragia	No (0) Mucosa (1) Luminal mínima (2) Luminal moderada o severa (3)	Sin sangre visible Puntos o hilos de sangre coagulada superficial de lavado fácil Alguna sangre líquida en la luz Sangrado franco o rezume de la mucosa a pesar de lavado
Erosiones y úlceras	No (0) Erosiones (1) Úlceras superficiales (2) Úlceras profundas (3)	Sin erosiones o úlceras visibles Defectos en la mucosa ≤ 5 mm blancos o amarillos, planos Úlceras mucosas > 5 mm con fibrina, superficiales Úlceras profundas con bordes sobrelevados

Tabla 7. UCCIS (Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity)

Lesion	Score	Definition
1. Vascular pattern	0	Normal, clear vascular pattern
	1	Partially visible vascular pattern
	2	Complete loss of vascular pattern
2. Granularity	0	Normal, smooth and glistening
	1	Fine
	2	Coarse
3. Ulceration	0	Normal, no erosion or ulcer
	1	Erosions or pinpoint ulcerations
	2	Numerous shallow ulcers with mucopus
	3	Deep, excavated ulcerations
	4	Diffusely ulcerated with >30% involvement
4. Bleeding/friability	0	Normal, no bleeding, no friability
	1	Friable, bleeding to light touch
	2	Spontaneous bleeding
5. Grading of SAES and GAES (4-point scale)	0	Normal/quiescent: visible vascular pattern with no bleeding, erosions, ulcers, or friability (includes altered vascular pattern seen in quiescent disease)
	1	Mild: erythema, decreased or loss of vascular pattern, fine granularity, but no friability or spontaneous bleeding
	2	Moderate: friability with bleeding to light touch, coarse granularity, erosions, or pinpoint ulcerations
	3	Severe: spontaneous bleeding or gross ulcers
6. GAES VAS 10-cm scale		Normal - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - - Extremely severe

Tabla 8. Índice de Geboes

Grade 0	Structural (architectural change)
Subgrades	
0.0	No abnormality
0.1	Mild abnormality
0.2	Mild or moderate diffuse or multifocal abnormalities
0.3	Severe diffuse or multifocal abnormalities
Grade 1	Chronic inflammatory infiltrate
Subgrades	
1.0	No increase
1.1	Mild but unequivocal increase
1.2	Moderate increase
1.3	Marked increase
Grade 2	Lamina propria neutrophils and eosinophils
2A Eosinophils	
2A. 0	No increase
2A.1	Mild but unequivocal increase
2A.2	Moderate increase
2A.3	Marked increase
2B Neutrophils	
2B. 0	None
2B.1	Mild but unequivocal increase
2B.2	Moderate increase
2B.3	Marked increase
Grade 3	Neutrophils in epithelium
3.0	None
3.1	< 5% crypts involved
3.2	< 50% crypts involved
3.3	> 50% crypts involved
Grade 4	Crypt destruction
4.0	None
4.1	Probable—local excess of neutrophils in part of crypt
4.2	Probable—marked attenuation
4.3	Unequivocal crypt destruction
Grade 5	Erosion or ulceration
5.0	No erosion, ulceration, or granulation tissue
5.1	Recovering epithelium+adjacent inflammation
5.2	Probable erosion—focally stripped
5.3	Unequivocal erosion
5.4	Ulcer or granulation tissue

Tabla 9. Índice Geboes simplificado.

Grade 0: No inflammatory activity	0.0 No abnormalities 0.1 Presence of architectural changes 0.2 Presence of architectural changes and chronic mononuclear cell infiltrate
Grade 1: Basal plasma cells	1.0 No increase 1.1 Mild increase 1.2 Marked increase
Grade 2A: Eosinophils in lamina propria	2A.0 No increase 2A.1 Mild increase 2A.2 Marked increase
Grade 2B: Neutrophils in lamina propria	2B.0 No increase 2B.1 Mild increase 2B.2 Marked increase
Grade 3: Neutrophils in epithelium	3.0 None 3.1 < 50% crypts involved 3.2 > 50% crypts involved
Grade 4: Epithelial injury (in crypt and surface epithelium)	4.0 None 4.1 Marked attenuation (in crypt and surface epithelium) 4.2 Probable crypt destruction – Probable erosions 4.3 Unequivocal crypt destruction – Unequivocal erosion 4.4 Ulcer or granulation tissue

Algoritmo 1. Índice-Algoritmo Nancy

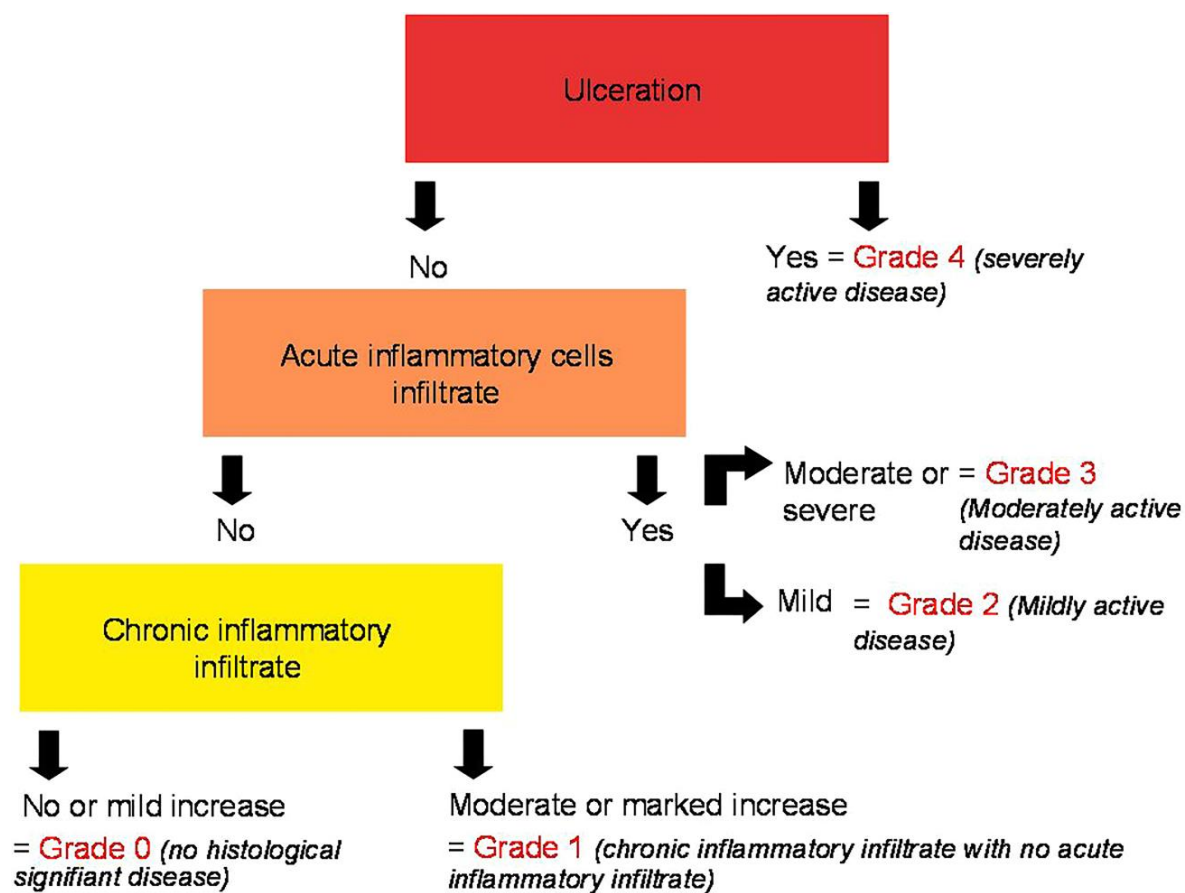


Tabla 10. Índice histopatológico de Robarts

Component
Intercept
Chronic inflammatory infiltrate
0=No increase
1=Mild but unequivocal increase
2=Moderate increase
3=Marked increase
Lamina propria neutrophils
0=None
1=Mild but unequivocal increase
2=Moderate increase
3=Marked increase
Neutrophils in epithelium
0=None
1=<5% crypts involved
2=<50% crypts involved
3=>50% crypts involved
Erosion or ulceration
0=No erosion, ulceration or granulation tissue
1=Recovering epithelium+adjacent inflammation
1=Probable erosion—focally stripped
2=Unequivocal erosion
3=Ulcer or granulation tissue

$RHI = 1 \times \text{chronic inflammatory infiltrate level (4 levels)}$
 $+ 2 \times \text{lamina propria neutrophils (4 levels)}$
 $+ 3 \times \text{neutrophils in epithelium (4 levels)}$
 $+ 5 \times \text{erosion or ulceration (4 levels after combining Geboes 5.1 and 5.2).}$

ABREVIATURAS

10. ABREVIATURAS

5-ASA: Aminosalicilatos

6-MP: Mercaptopurina

ADA: Adalimumab

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

ASCAs: Anticuerpos anti-*Sccharomyces Cerevisiae*

AZA: Azatioprina

CEP: Colangitis esclerosante primaria

CMV: Citomegalovirus

CCR: Cáncer colorrectal

CU: Colitis Ulcerosa

DE: Desviación Estándar

EA: Espondilitis anquilosante

EC: Enfermedad de Crohn

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

IFX: Infliximab

IG: Índice de Geboes

IGS: Índice de Geboes Simplificado

IHR: Índice Histopatológico de Robarts

IN: Índice de Nancy

MEI: Manifestación extraintestinal

pANCAs: Anticuerpos antineutrófilos perinucleares

PCR: Proteína C reactiva

RI: Rango intercuartílico

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TPMT: Enzima tiopurin-metiltransferasa

VSG: Velocidad de sedimentación globular